

**Palladium(II)- und Platin(II)-Komplexe
mit α Aminosäure-
und Peptid-Liganden
und Bindung von Hormonen
an Aminosäure-Palladium(II)-
und Platin(II)-Komplexe**

Eva-Maria Ehrenstorfer-Schäfers

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554816_0043

Palladium(II)- und Platin(II)-Komplexe mit α -Aminosäure-
und Peptid-Liganden und Bindung von Hormonen an
Aminosäure-Palladium(II)- und Platin(II)-Komplexe

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Fakultät für Chemie und Pharmazie

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt von

Eva-Maria Ehrenstorfer-Schäfers

aus

Gräfelfing

1988

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Beck
2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Nöth

Tag der mündlichen Prüfung: 22.09.1988

Meinen Eltern
und Ralf

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Anorganische Chemie der Universität München in der Zeit von September 1985 bis Juni 1988 unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Beck

durchgeführt. Meinem verehrten Lehrer danke ich sehr für sein stetes Interesse, seinen Rat und seine wohlwollende Unterstützung.

Frau Dr. Janina Altman danke ich für ihren Rat und für viele wertvolle Diskussionen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Allgemeiner Teil	5
2.1. Peptidsynthese an Palladium	5
2.1.1. Darstellung	6
2.1.2. IR-Spektren	8
2.1.3. ^1H -NMR-Spektren	10
2.1.4. Reduktion von Platin(II)- und Palladium(II)-Dipeptidestern	11
2.2. Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexe mit Peptiden als mehrzählige Liganden	14
2.2.1. Umsetzung von Dichlorobis(dipeptidester) Palladium(II)-Komplexen mit Base	14
2.2.2. IR-Spektren	16
2.2.3. Darstellung von Bis(tripeptid)Platin(II) Komplexen	17
2.2.3.1. Trans-Bis(glycylglycylglycinato) Platin(II)	19
2.2.3.2. Trans-Bis(glycylglycylglycinato) Platin(II)-dinatrium-Salz	19
2.2.3.3. IR-Spektren	20

2.3.	Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Hormon-Komplexe	22
2.3.1.	Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexe mit aminoderivatisierten Hormonen	23
2.3.1.1.	Darstellung der Estron- und Estradiol-Derivate	23
2.3.1.2.	Synthese der Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Hormonamid-Komplexe	28
2.3.1.3.	IR-Spektren	36
2.3.1.4.	^1H -NMR-Spektren	40
2.3.1.5.	Pharmakologische Tests	47
2.3.2.	Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Hormon-Ester-Komplexe	51
2.3.2.1.	Die Steroidalkohole Estron, Prednison, Prednisolon und Testosteron	51
2.3.2.2.	Synthese der Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Hormon-Ester-Komplexe	52
2.3.2.3.	IR-Spektren	60
2.3.2.4.	^1H -NMR-Spektren	60
2.4.	Platin(II)-und Palladium(II)-Aminosäure-Komplexe mit 1,2-Diaminocyclohexan	68
2.4.1.	Darstellung	69
2.4.2.	IR-Spektren	71
2.4.3.	^1H -NMR-Spektren	73

2.5.	Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Komplexe mit Aminomonosacchariden	75
2.5.1.	Darstellung	76
2.5.2.	IR-Spektren	78
2.6.	Das Verhalten von elementarem Platin in wäßrigen Aminosäurelösungen in Gegenwart von Sauerstoff	80
3.	Experimenteller Teil	
3.1.	Arbeitsmethodik, Ausgangsverbindungen	82
3.2.	Darstellung der Dipeptidester-Palladium(II)-Komplexe	85
3.3.	Abspaltung der Dipeptidester mit NaBH_4	88
3.4.	Darstellung der Bis(dipeptidester) Palladium(II)-Komplexe	88
3.5.	Darstellung der Dichlorobis(tripeptid) Platin(II)-Komplexe	89
3.6.	Darstellung der Bis(tripeptid)Platin(II)-Komplexe	91
3.7.	Darstellung der Amino-Estron- und Estradiol-Derivate	93
3.8.	Darstellung der Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Hormon-Amid-Komplexe	99
3.9.	Darstellung der Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Hormon-Ester-Komplexe	103



3.10.	Darstellung der Platin(II)- und Palladium(II)- Komplexe mit 1,2-Diaminocyclohexan	109
3.11.	Darstellung der Platin(II)- und Palladium(II)- Aminozucker-Komplexe	111
3.12.	Bildung wasserlöslicher Histidin-Platin- Komplexe aus metallischem Platin und Histidin	113
4.	Danksagung	116
5.	Zusammenfassung	117
6.	Literaturverzeichnis	119

Abkürzungen

Me	Methyl	Gly	Glycin
Et	Ethyl	Leu	Leucin
tBu	tertiär Butyl	Phe	Phenylalanin
		His	Histidin

DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
THF	Tetrahydrofuran
CH_2Cl_2	Methylenchlorid
CH_3OH	Methanol

DDP	Diamindichloroplatin(II)
EDC	N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
DCCD	Dicyclohexylcarbodiimid
DACH	1,2-Diaminocyclohexan

IR-Spektren

ν	Valenzschwingung
δ	Deformationsschwingung
s	stark
m	mittelstark
w	schwach
br	breit
sh	Schulter

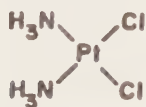
NMR-Spektren

δ	chem. Verschiebung	s	Singulett
J	Kopplungskonstante	d	Dublett
TMS	Tetramethylsilan	t	Triplett
br	breit	q	Quartett
		m	Multiplett

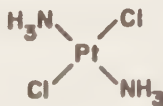
1. Einleitung

In der Medizin werden heute die verschiedensten Metallverbindungen angewendet, wie z. B. Calcium-, Kupfer-, Eisen und Zink-Verbindungen bei entsprechenden Mangelerscheinungen (1), Lithiumverbindungen in der Psychiatrie und Goldverbindungen, wie das Auranofin, mit denen schon lange Arthritis behandelt wird (2). Neben diesen erregen heute zweifellos die antitumoraktiven Platin-Komplexe das größte Interesse.

Der Hauptvertreter der cytostatischen Platin-Komplexe, das cis-Diammindichloroplatin(II), auch einfach "Cisplatin" genannt, ist als chemische Verbindung seit mehr als einem Jahrhundert bekannt. Sie wurde zuerst von M. Peyrone im Jahre 1844 synthetisiert und charakterisiert ("Peyrone's chloride") (3).



cis-DDP
cisplatin



trans-DDP

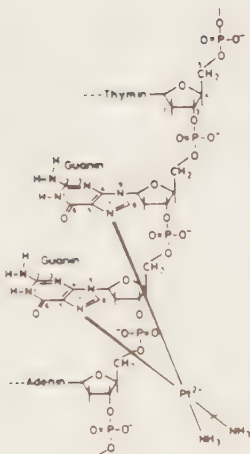
Die Entdeckung der biologischen Aktivität des Platin-Komplexes erfolgte zufällig im Jahre 1964 durch Barnett Rosenberg (4). Rosenberg und Mitarbeiter untersuchten den Einfluß eines schwachen elektrischen Wechselstroms auf das Wachstum des Bakteriums *Escherichia coli* und stellten fest, daß die Zellteilung verhindert wurde und es statt dessen zur Ausbildung langer, fadenförmiger Zellen kam ("Filamentbildung"). Es bedurfte einiger Detektivarbeit bis deutlich wurde, daß dieser Effekt auf die Bildung geringer Mengen Platin-Komplexe zurückzuführen war, die elektrochemisch aus den vermeintlich inerten Platinelektroden und der Ammoniumchlorid-Nährlösung entstanden (5-7).

Dieser biologische Effekt blieb nicht auf Bakterien beschränkt; Cisplatin zeigte Antitumoreigenschaften gegenüber einer Vielzahl verschiedener experimenteller Systeme (8,9).

Unter den Markennamen "Platinol", "Neoplatin" und "Platinex" ist heute Cisplatin das am meisten verwendete Antitumormittel und wird klinisch gegen Hoden- und Ovarialkarzinome, sowie Blasen- und Zervixkarzinome und Tumoren im Hals-Kopf-Bereich eingesetzt (10-13).

Die klinischen Erfolge von Cisplatin bei der Chemotherapie von Tumoren ermutigten zur Suche nach Analoga mit geringerer Toxizität, besserem therapeutischem Index und höherer Wirksamkeit. Von vielen Tausenden synthetisierter Analoga, durch Austausch der Amin- und der Chloroliganden durch andere Amine und anionische Liganden erhalten, wurden nur wenige für klinische Tests ausgewählt und einige scheinen vielversprechende Antitumorwirkstoffe zu sein.

Um ein Analogon mit günstigeren Eigenschaften entwickeln zu können, muß dessen Wirkungsweise auf zellulärer Ebene bekannt sein. Zahlreiche Arbeitsgruppen bemühen sich seit Jahren durch Untersuchungen an Modellsystemen die in-vivo-Vorgänge zu verstehen. Die chromosomale DNA wurde als primäres Ziel von Platin-Antitumorwirkstoffen erkannt (14-21). Zum besseren Verständnis der Wirkungsweise der Platin-Komplexe an der DNA wurden zahlreiche Studien mit Nukleotiden (22-27) und Oligonukleotiden unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Es wurde sowohl "interstrand" als auch "intrastrand" Verknüpfungen der DNA-Bruchstücke durch Cisplatin beobachtet (28-38). Nach neuesten Berichten von S.J. Lippard entsteht als Hauptprodukt (80%) eine intrastrand Verknüpfung über die 7N-Atome zweier benachbarter Guanin-Nukleobasen (39-46).



Diese Art der Koordination bewirkt nur eine sehr kleine Verzerrung der DNA, die nicht von den Reparaturenzymen erkannt wird, aber groß genug ist um die Zell-Replikation zu verhindern (47).

Bei der planvollen Entwicklung und Synthese neuer Cisplatin-Analoga in neuerer Zeit geht man von folgenden Überlegungen aus :

1. Durch Platin-Komplexe mit Trägermolekülen als Liganden sollte eine erhöhte Wirkstoffkonzentration im Gewebe erreicht werden können. So haben schnell wachsende Tumorgewebe einen hohen Bedarf an Nährstoffen und metabolischen Vorläufern, z.B. Aminosäuren und Peptide. Der in unserem Arbeitskreis synthetisierte Komplex cis-Dichlorobis(glycylglycinethylester)platin(II) reichert sich bevorzugt im Tumorgewebe an (48,49).

2. Platin-Komplexe mit Chemotherapeutika als Liganden könnten als polyfunktionelle Arzneimittel synergistische Wirkungen entfalten.

So werden zum Beispiel auch Hormone in der gegen-geschlechtlichen Tumorthherapie eingesetzt.

3. Komplexe mit mehr als einem Platin-Atom könnten wirksamer sein als Komplexe mit nur einem Platin-Atom (50).

In der vorliegenden Arbeit wurde im wesentlichen versucht, den oben genannten Überlegungen zu folgen und neue Platin- und Palladium-Komplexe mit Peptiden, Hormonen und Amino-derivatisierten Hormonen zu synthetisieren. Mit dem Liganden 1,2-Diaminocyclohexan, dessen Komplexe hohe Aktivität zeigen, wurden binukleare Komplexe des Platins und des Palladiums dargestellt.

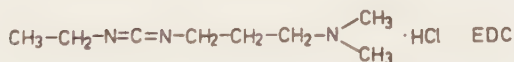
2. Allgemeiner Teil

2.1. Peptidsynthese an Palladium

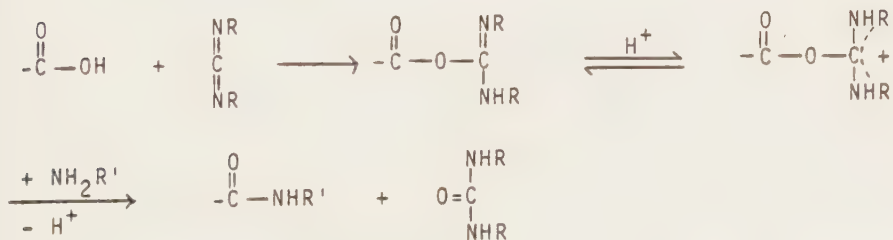
Die Verwendung von Übergangsmetallionen in der Peptidsynthese ist eine interessante Bereicherung der rein organischen Verfahren (51).

Bei jeder brauchbaren Peptidsynthese müssen die Schutzgruppen leicht einföhrbar sein, vollständigen Schutz bei der Bildung der Peptidbindung bieten und unter solchen Bedingungen abspaltbar sein, daß die Peptidbindung intakt bleibt (52). Weder bei der Einföhrung noch bei der Abspaltung der Schutzgruppe darf Racemisierung auftreten.

Im Fall von Platin(II) als Aminoschutzgruppe gelang es, durch Umsetzung von Platin-Aminosäure-Komplexen mit verschiedenen Carbodiimiden als Kupplungsreagenzien und Aminosäure- bzw. Dipeptidestern, zahlreiche Di- und Tripeptidester racemisierungsfrei zu synthetisieren (53-58).



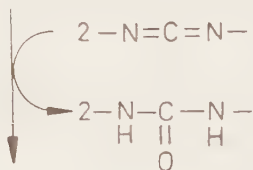
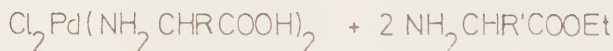
Die Kupplung der Peptidbindung läuft nach folgendem Reaktionsmechanismus ab (59).



Inwieweit Palladium (II) den oben genannten Anforderungen an eine Aminoschutzgruppe genügt, wird in dem folgenden Kapitel diskutiert.

2.1.1. Darstellung

In der vorliegenden Arbeit wurde N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid (EDC) als Kupplungsreagenz verwendet. Mit diesem Reagenz lassen sich Peptidsynthesen auch im wäßrigen Medium als Eintopf-Verfahren ausführen (60,61). Diese Methode hat den Vorteil, daß das Carbodiimid und das entstehende Harnstoffderivat in Wasser löslich sind und somit eine Abtrennung des gewünschten Peptidester-Komplexes leicht möglich ist. Man erhält im allgemeinen sehr reine Produkte in allerdings mäßiger Ausbeute.



Verb. R R'

1

H



2



H

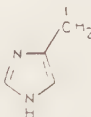
3



4

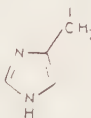


5

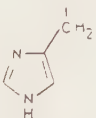


H

6



7



Die Peptidsynthese gelang durch direkte Umsetzung der freien Aminosäureester (62) mit Dichlorobis(aminosäure) - Palladium (II) Komplexen (63) und EDC als Kupplungsreagenz in Methylenchlorid bzw. DMF / Methylenchlorid als Lösungsmittel.

Orientierende Versuche, den freien Aminosäureester in situ aus seinem Hydrochlorid durch Zutropfen von Triethylamin zu erzeugen, führten nicht zu den gewünschten Produkten. Ein Grund dürfte die Eigenschaft von Dipeptiden sein, abhängig vom pH - Wert als ein - oder mehrzählige Liganden wirken zu können (64-68).

Eine andere mögliche Nebenreaktion könnte die Deprotonierung der Ausgangskomplexe $\text{PdCl}_2(\text{NH}_2\text{CHRCOOH})_2$ sein, wobei diese in die Chelatkomplexe $\text{Pd}(\text{NH}_2\text{CHRCOO})_2$ übergehen.

2.1.2. IR - Spektren

Charakteristisch für Dipeptidesterkomplexe ist der Infrarot- Bereich zwischen 1750 und 1500 Wellenzahlen. Die Banden für die C=O - Doppelbindung der Estergruppe erscheinen zwischen 1750 und 1710 cm^{-1} . Die Absorption der Säureamidgruppe tritt bei 1690 bis 1640 cm^{-1} auf, sie wird oft auch als Amid I - Bande bezeichnet. Um 1600 cm^{-1} ist die weniger intensive Bande für die NH_2 -Deformationsschwingung zu finden. Die Deformationsschwingung der Säureamidfunktion, auch Amid II - Bande genannt, erscheint im Bereich zwischen 1560 und 1530 cm^{-1} .

Die Pd-Cl-Valenzschwingungen der Dipeptidesterkomplexe zwischen 350 und 310 cm^{-1} ermöglichen eine Unterscheidung der cis - und trans - Isomeren. Faßt man die Liganden als Punktmassen auf, so gehört das trans - Isomere zur Symmetriegruppe D_{2h} . IR - aktiv ist hier nur die antisymmetrische Pd-Cl-Valenzschwingung. Die niedrigere C_{2v} Symmetrie des cis - Isomeren führt dagegen im Kristall zu mehreren IR - aktiven Pd-Cl-Schwingungen.

Tabelle 1

Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) von Palladium (II) - Dipeptidesterkomplexen (in KBr)							
Nr.	Verbindung	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C=O})$	Amid I	$\delta(\text{NH}_2)$	Amid II	$\nu(\text{PdCl})$
<u>1</u>	trans-PdCl ₂ (Gly-L-PheOEt) ₂	3300s 3240sh	1735s	1670s	1580m	1535s	340w
<u>2</u>	trans-PdCl ₂ (L-Leu-GlyOEt) ₂	3300s 3270sh 3230m	1745s	1655s	1582m	1535s	340w
<u>3</u>	trans-PdCl ₂ (L-Leu-L-LeuOEt) ₂	3280s	1735s	1640s		1535s,br	335w
<u>4</u>	trans-PdCl ₂ (L-Leu-L-PheOEt) ₂	3290s 3220sh	1735s	1655s		1535s,br	335w
<u>5</u>	cis-PdCl ₂ (His-GlyOEt)	3400s 3380sh 3260s 3220s 3130m	1740s	1670s	1575m 1590m	1545m	332w 320w 310w
<u>6</u>	cis-PdCl ₂ (His-L-LeuOEt)	3390s 3260m 3200m	1740s	1675s	1585w	1565m 1190m	345w 332m 320w 310w
<u>7</u>	cis-PdCl ₂ (His-L-PheOEt)	3250s 3140sh	1730s	1673s		1533m	325w 335sh

2.1.3. ^1H - NMR - Spektren

Die Verbindungen 1 - 7 wurden auch durch ihre ^1H - NMR - Spektren charakterisiert. Die Zuordnung der Signale erfolgte aufgrund ihrer Verschiebung, ihrer Kopplungsmuster und durch deren Integration.

Tabelle 2

^1H -NMR-Daten der Palladium (II) - Dipeptidesterkomplexe in D_6 -DMSO als Lösungsmittel und TMS als Standard (δ in ppm)

- 1 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 1,10t ; $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 2,95d ;
 $-\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$ 3,55s ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 4,03q ;
 $-\text{NH}-\text{CH}-\text{COO}$ 4,45m ; $-\text{C}_6\text{H}_5$ 7,25s,br ; $-\text{CO}-\text{NH}-$
 8,61 und 8,93d
- 2 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 0,86d,br ; $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_3$ 1,20m ;
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1,60br ; $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$
 3,78s ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 4,11q ; $-\text{CO}-\text{NH}-$ 8,16br ;
- 3 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 0,89d,br ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 1,21t
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1,57br ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
 4,13q ; $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ 4,25m ; $-\text{CO}-\text{NH}-$ 8,17br
- 4 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 0,88s ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 1,02t ;
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1,49br ; $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
 3,03d ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 3,98q ; $-\text{NH}-\text{CH}-$ 4,40s,br ;
 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 7,26s ;
- 5 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 1,19t ; $\text{NH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$ 2,96m,br
 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COO}$ 3,88s,br ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 4,10q
 $=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}=$ 4,90m,br ; NH_2- 6,67d,br ; $-\text{NH}-\text{CH}=\text{C}$
 7,11s,br ; $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$ 8,13d ; $\text{CO}-\text{NH}-$ 8,69m,br

- 6 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 0,90d ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 1,20t ;
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 1,54br ; $\text{NH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$
 2,40m ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 4,14 ; $=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}=$ 4,92br
 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{C}-$ 6,75m,br ; $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$ 7,65m,br ; $-\text{CO}-\text{NH}-$
 8,62m,br
- 7 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 1,10m,br ; $\text{NH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$ 2,52m ;
 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 2,97m ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 4,03m ;
 $-\text{NH}-\text{CH}-\text{COO}$ 4,47m ; $-\text{NH}-\text{CH}=\text{C}-$ 6,60m,br ; $-\text{C}_6\text{H}_5$
 7,25s ; $-\text{CO}-\text{NH}-$ 8,8m,br .

2.1.4. Reduktion von Platin (II) - und Palladium (II) - Dipeptidester - Komplexen

Nach durchgeführter Peptidsynthese müssen die Schutzgruppen am Ende unter solchen Bedingungen abspaltbar sein, daß die Peptidbindung intakt bleibt (52). Im Falle der Schutzgruppe Platin gibt es prinzipiell zwei Methoden:

Zum einen die Verdrängung der Dipeptidester durch stärker koordinierende Liganden, wie zum Beispiel Ethylendiamin (69) oder 1,2-Bis(diphenylphosphino) ethan (DPE) (70,71),



zum anderen die Reduktion des Platin (II) zu elementarem Platin unter Zerstörung des Komplexes.

Die zweite Methode wurde von H. Bissinger durch Hydrierung an einem Palladium - Aktivkohle - Katalysator erfolgreich angewandt.

Nach abgeschlossener Hydrierung ist es möglich, den Katalysator und Platin (0) abzutrennen und die Dipeptid-ester als Hydrochloride aus dem Filtrat zu isolieren (55).

In unserem Fall wurde die Reduktion des Platin (II) mit NaBH_4 vorgenommen.

Der trans - Dichlorobis(L-leucyl-L-phenylalanin-tert.-butylester) platin (II) - Komplex wird in Wasser/Ethanol gelöst und NaBH_4 in geringem Überschuß zugegeben. Nach wenigen Minuten entsteht ein schwarzer Niederschlag, der allmählich koaguliert und nach abgeschlossener Reaktion vom Filtrat separiert werden kann. Als weiteres Nebenprodukt entsteht bei dieser Reaktion Borsäure, die mit einem Bor spezifischen Ionenaustauscher (Amberlite IRA 743, 20 - 50 mesh, Fluka) aus dem Filtrat entfernt werden kann. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt der Dipeptidester zurück.

Ein anschließend durchgeführter gaschromatographischer Racemat-Test ergab, daß die Peptidsynthese an Platin (II) und die Abspaltung der Dipeptidester - Liganden praktisch racemisierungsfrei verläuft.

NaBH_4 reduziert im wässrigen System zahlreiche Metall-Ionen (71). So gelingt die Abspaltung der " Schutzgruppe " Cobalt aus Co (III) - Peptid - Komplexen (72), die Freisetzung der Liganden aus verschiedenen Cu (II) - Komplexen (73-75) und die Abspaltung von Aminosäuren aus Palladium (II) - Aminosäure - Komplexen (76).

In einem analogen Versuch wurde der trans - Dichlorobis (glycyl-L-phenylalaninethylester) palladium (II) - Komplex, ebenfalls in ethanolischer Lösung, mit Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktion setzte sofort ein, was an der Bildung eines schwarzen Niederschlags zu erkennen war. Nach Aufarbeiten des Ansatzes wurde ein farbloser Rückstand erhalten, der jedoch im IR - Spektrum keine Amid - Banden mehr aufwies.

In der Literatur (67) wird berichtet, daß Pd (II) auf die Esterhydrolyse katalysierend wirkt. Wilson und Martin beschreiben die Ionisierung der Amid-Wasserstoffatome nahe pH 7 (64,65) induziert durch Cu (II), Ni (II) und Pd (II). Pd (II) hat sich dabei als das aktivste Metall - Ion erwiesen. Es wäre denkbar, daß die pH - Änderung während der Reduktion mit Natriumborhydrid zu einer Deprotonierung des Amid - Stickstoffs führt und so die Hydrolyse der Dipeptidester katalysiert.

2.2. Platin (II) - und Palladium (II) - Komplexe mit Peptiden als mehrzählige Liganden

In der Literatur (64-68) wird berichtet, daß Dipeptide, abhängig vom pH-Wert, als ein- oder mehrzählige Liganden wirken können. An Palladium (II) sollen sie ab pH 3,5 dreizählig koordinieren und zwar über die Aminogruppe, den deprotonierten Amid-Stickstoff und den Sauerstoff der Carboxylatgruppe.

Es gelang jedoch U. Taubald (63), Dipeptidester einzählig über den Amino - Stickstoff an Palladium zu koordinieren. Die Reaktion erfolgte im wäßrigen System mit Na_2PdCl_4 und Dipeptidester-hydrochloriden, wobei es unter diesen Bedingungen nicht zur Deprotonierung am Amid-Stickstoff kommt.

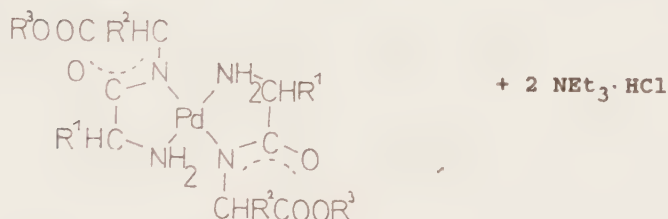
Auch die im 1. Kapitel beschriebene Peptidsynthese am Komplexe war unter pH neutralen Bedingungen möglich, ohne daß es zur Deprotonierung am Amid-Stickstoff gekommen wäre.

In dem folgenden Abschnitt wird das Verhalten der Dichlorobis(dipeptidester) palladium (II) - Komplexe mit Base beschrieben.

2.2.1. Umsetzung von Dichlorobis(dipeptidester) palladium (II) - Komplexen mit Base

Die Ausgangsverbindungen trans - Dichlorobis(glycyl-glycintert.-butylester) palladium (II) und trans - Dichlorobis(glycyl-L-phenylalaninethylester) palladium (II) wurden durch direkte Synthese nach der Vorschrift von U. Taubald (63) hergestellt.

Zu einer Lösung der Palladium-Komplexe in Methylenchlorid wurde im Laufe einer Stunde die doppelte Molmenge Triethylamin zugetropft. Während der Reaktion änderte sich die Farbe der Lösung von tiefgelb nach hellgelb. Nach drei Stunden wurde das Lösungsmittel evaporiert und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Die Reaktion wurde anhand von IR - Spektren überprüft.



8,9

2.2.2. IR - Spektren

Vergleicht man die IR - Spektren der Edukte mit denen der Produkte, so fällt sofort auf, daß die Pd-Cl-Valenzschwingung nicht mehr vorhanden ist.

Auch im Bereich zwischen $1800 - 1400 \text{ cm}^{-1}$ sind einige Veränderungen zu verzeichnen.

Die intensive Amid I Bande um 1660 cm^{-1} , die der Streckschwingung der freien Carbonylgruppe des Peptids zuzuordnen ist, wird deutlich schwächer, dafür tritt eine sehr intensive Bande um 1570 cm^{-1} auf, die in der Literatur als Amid I Bande koordinierter Peptidgruppen beschrieben wird (77,78).

Die Verschiebung der Amid I Bande zu kleineren Wellenzahlen wird auf die Teilnahme der Peptidgruppe an der Komplexbildung zurückgeführt (79,80).

Es wurde festgestellt, daß bei Koordination der Carbonylgruppe die Verschiebung nur $20-30 \text{ cm}^{-1}$ beträgt. Eine Verschiebung von ca. 100 cm^{-1} der Amid I Bande zu kleineren Wellenzahlen wurde bei dem Komplex $K_2(\text{CuL}_2)$ beobachtet, dessen Röntgenstruktur zeigte, daß das Peptid - Stickstoffatom an Cu (II) koordiniert (81).

Demnach bedeutet die Verschiebung der Amid I Bande in den Bis(dipeptidester) palladium (II) - Komplexen eine Teilnahme des Stickstoffatoms der Peptidgruppe an der Komplexbildung.

Die genauen Daten der IR - Spektren sind Tabelle 3 zu entnehmen.

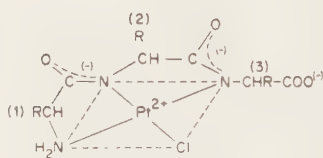
Tabelle 3

Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) der Verbindungen 8 - 9 (in KBr)						
Nr.	Verbindung	ν (NH)	ν (C=O)	Amid I	Amid II	ν (PdCl)
<u>8a</u>	trans-PdCl ₂ (Gly-GlyOtBu) ₂	3320s 3290s 3260s	1730s	1650s 1660s	1530s 1565s	340m
<u>8</u>	trans-Pd(Gly-H ₋₁ -GlyOtBu) ₂	3280s 3230sh	1730s	1673m 1570vs	-	-
<u>9a</u>	trans-PdCl ₂ (Gly-L-PheOEt) ₂	3300s 3230sh	1730s	1665s	1530s	328m
<u>9</u>	trans-Pd(Gly-H ₋₁ -L-PheOEt) ₂	3280sh 3240s	1720s	1670m 1570vs	-	-

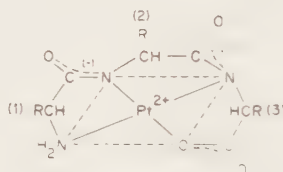
2.2.3. Darstellung von Bis(tripeptid) platin (II) - Komplexen

D. W. Margerum et al. berichteten 1985 über die Bildung von Platin (II) - Tripeptid - Komplexen (82).

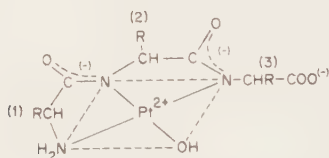
Drei Spezies mit der relativen Konzentration $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{G}_3)\text{Cl}^{2-}$, $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{G}_3)^-$ und $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{G}_3)(\text{OH})^{2-}$, wurden durch ^{13}C , ^1H und ^{195}Pt NMR in Lösung identifiziert. Es gelang jedoch nicht, die Substanzen getrennt zu isolieren.



I $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{G}_3)\text{Cl}^{2-}$ for $\text{R}=\text{H}$



II $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{G}_3)^-$ for $\text{R}=\text{H}$



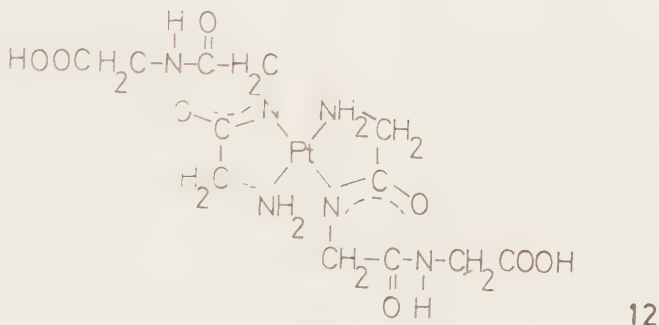
III $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{G}_3)(\text{OH})^{2-}$ for $\text{R}=\text{H}$

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, diese Platin(II)-Chelate in Form ihrer Kaliumsalze zu isolieren, was jedoch nicht gelang.

Ausgehend von cis- und trans- Dichlorobis(glycylglycylglycin) platin (II)- Komplexen gelang jedoch die Synthese einiger Platin (II)- Chelate, in denen das Tripeptid als zwei-zähniger Ligand fungiert. Die Darstellung der Tripeptid-Komplexe erfolgte analog zu dem von M. F. Mogilevkina beschriebenen Syntheseweg für die Herstellung von cis - und trans - Dichlorobis(glycylalanin) platin (II) (83).

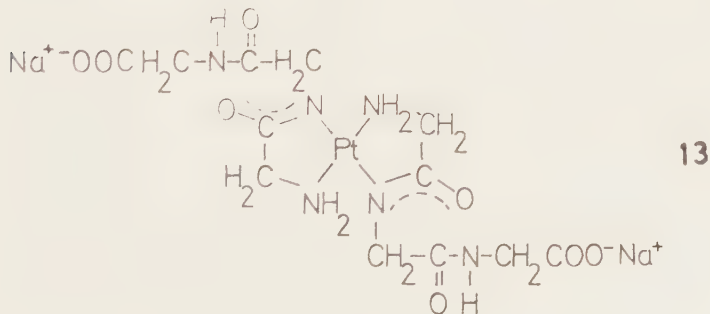
2.2.3.1. Trans - Bis(glycylglycylglycinato) platin (II)

Der Chelat - Komplex wurde durch Umsetzung des trans - Dichlorobis(glycylglycylglycin) platin (II) - Komplexes mit der doppelten Molmenge KOH als weißer Niederschlag erhalten.



2.2.3.2. Trans - Bis(glycylglycylglycinato) platin (II) - dinatrium - Salz

Das Dinatrium - Salz wird aus dem obigen Bischelat - Komplex durch Zugabe eines Überschuß an NaOH und mehrstündigem Erwärmen bei 60°C erhalten. Durch Eintropfen der abgekühlten Lösung in Aceton läßt es sich als weißer Niederschlag fällen .



Beide Umsetzungen verliefen analog zu der von M. F. Mogilevkina beschriebenen Methode für die Umsetzung von Platin (II) - dipeptid - Komplexen (77). Es gelang nicht das Tripeptid als dreizähnigen Liganden an Platin (II) zu koordinieren.

2.2.3.3. IR - Spektren

Die IR - Spektren zeigen die erwarteten Bandenverschiebungen, insbesondere das Auftreten der um ca. 75 cm^{-1} verschobenen Amid I Bande zusätzlich zu der Amid I Bande der nicht deprotonierten Peptidgruppe.

Die genauen Daten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4

Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) der Verbindungen <u>10</u> - <u>13</u> (in KBr)						
Nr.	Verbindung	ν (NH)	ν (COOH)	Amid I	Amid II	ν (PtCl)
<u>10</u>	cis-PtCl ₂ (Glyglygly) ₂	3300m 3220sh	1730m	1655s	1535s	320w
<u>11</u>	trans-PtCl ₂ (Glyglygly) ₂	3330s 3270sh 3230sh	1720m	1650vs	1535s	325w
<u>12</u>	trans-Pt(Gly-H ₋₁ -glygly) ₂	3340sh 3260s	1700m	1633s 1575s	1530sh	-
<u>13</u>	trans-Pt(Gly-H ₋₁ -glygly) ₂ Na ₂	3280h 3230sh	-	1633s 1575vs	1530sh	-
					1605sh (COO ⁻)	

2.3. Platin (II)- und Palladium (II)-Aminosäure-Hormon-Komplexe

Da es derzeit als unwahrscheinlich gilt, ein universell anwendbares Tumorthérapeutikum zu finden, ist die Entwicklung selektiv wirkender Arzneistoffe eine wichtige Aufgabe (84).

Für die spezifische endokrine Therapie bieten sich die hormonabhängigen Tumoren wie Mamma- und Prostatakarzinom an. Diese können durch Entzug der wachstumsfördernden Hormone in ihrer Entwicklung gehemmt werden. Im Fall des Prostatakarzinoms sind mehrere Methoden gebräuchlich:

1. Die Orchiektomie; d.h. die hormonproduzierenden Organe werden entfernt.
2. Die Gabe von gegengeschlechtlichen Hormonen; Estrogene bewirken beim Prostatakarzinom eine Hemmung der Testosteron-Biosynthese.
3. Die Gabe von Antiandrogenen wie Cyproteronacetat; sie wirken durch kompetitive Verdrängung der endogenen Androgene von ihrem Rezeptor (85,86).

Bei der Therapie des menschlichen Prostatakarzinoms ist das erneute Tumorwachstum trotz endokriner Therapie ("relapse") das bisher unbeherrschte Problem. Von besonderem Interesse sind deshalb endokrin aktive Platin-Komplexe von denen man sich eine selektiv cytotoxische Wirkung und eine geringe systemische Toxizität erhofft. Neben Platin-Verbindungen werden auch Palladium-Komplexe auf ihre tumorhemmende Wirkung untersucht (87-97).

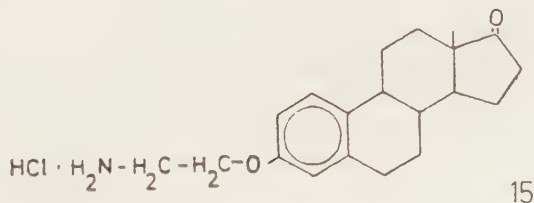
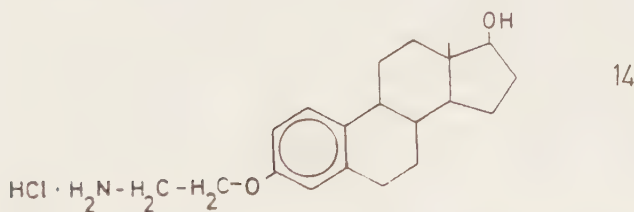
Wir versuchten, solche Verbindungen durch Reaktion der bekannten Platin (II)- und Palladium (II)-Aminosäure- und Peptid-Komplexe mit Hormonen und aminoderivatisierten Hormonen zu erhalten, in der Hoffnung einen spezifischen Transport in die Krebszelle zu erzielen.

Das Wissen um das Ansprechen bestimmter Tumore auf eine hormonelle Behandlung hat die Suche nach einer Möglichkeit, Hormone als Carrier für Platin zu verwenden, stimuliert. So wurden Platin-O-Catecholato-Komplexe von Estron, Estradiol und Testosteron dargestellt (98-100), Pt (II) und Pd (II)-Diaminderivate von Estron beschrieben (101-103), Stilbestradiol-Platin (II)-Komplexe mit hoher Antitumoraktivität synthetisiert (104) und Platin-Verbindungen mit estrogenen Wirkung dargestellt (105-109).

2.3.1. Platin (II)- und Palladium (II)-Komplexe mit aminoderivatisierten Hormonen

2.3.1.1. Darstellung der Estron - und Estradiol - Derivate

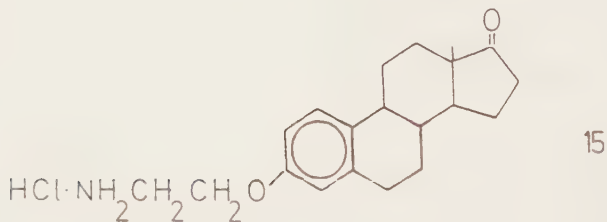
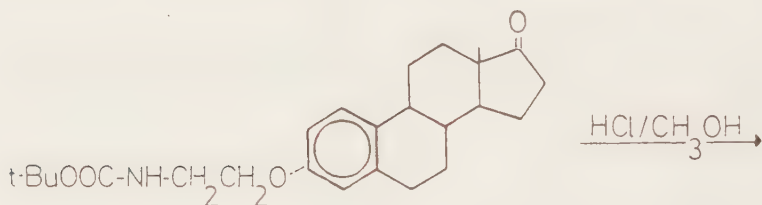
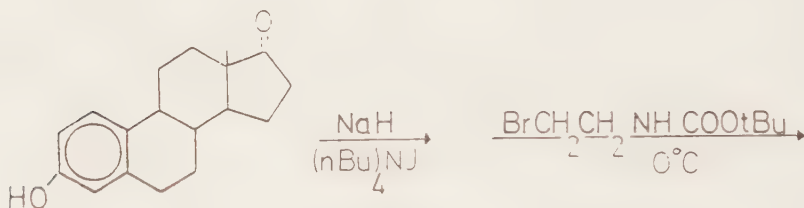
Die Synthese der aminoderivatisierten Hormone wurde von Dr. J. Altman ausgearbeitet und in unserem Labor nachvollzogen.

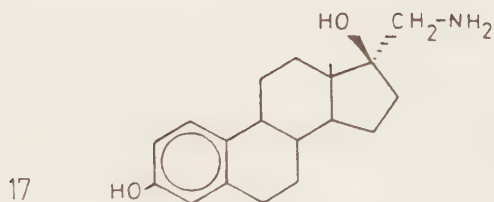
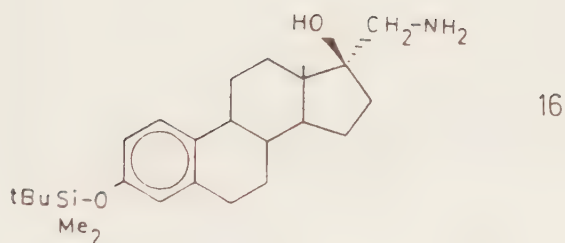


Estradiol- 14 und Estron-3-(2-aminoethoxy)ether 15 wurden durch Reaktion der käuflichen Hormone mit N-2-Bromoethyl-tert.-butylcarbamate und anschließender Entfernung des Boc - Restes mit methanolischer Salzsäure erhalten.

Das Carbamat konnte in 90 % Ausbeute durch kontrollierte Acylierung aus 2-Bromoethylamin und anschließender chromatographischer Reinigung erhalten werden.

Reaktionsschema 1 :

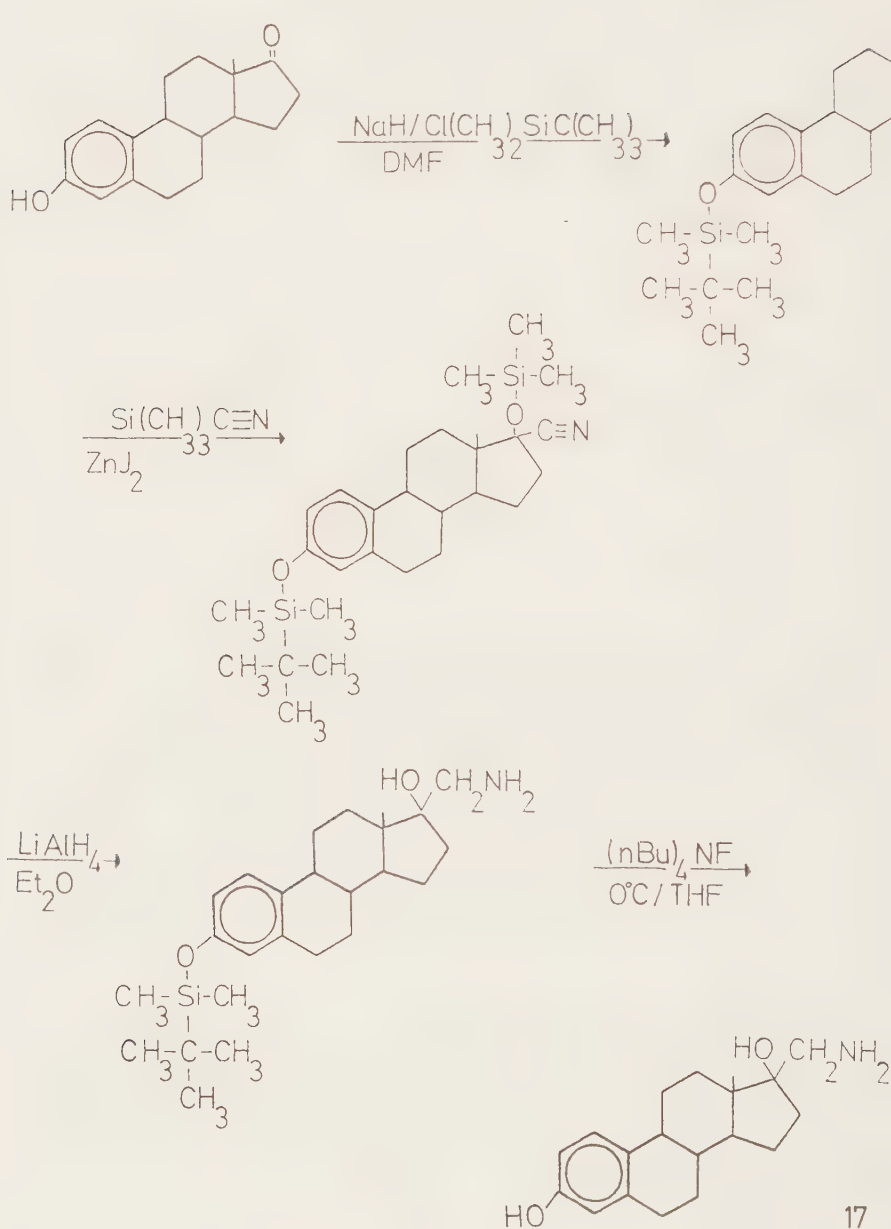


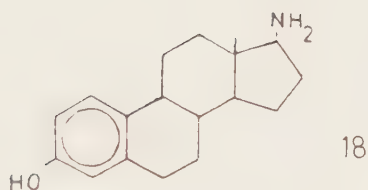


Das C17-Aminomethylestradiol 17 wurde durch Umsetzung von Estron mit Trimethylsilylcyanid und anschließender Reduktion mit LiAlH_4 erhalten. Die Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe an der phenolischen OH-Gruppe gelingt sehr gut sowohl am freien Hormon (110,111), wie am Komplex gebundenen Derivat mit $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{F}^-$. Die Silylschutzgruppe läßt sich in metallorganischen Verbindungen leichter abspalten, als die Benzylgruppe (112). Der Vorteil des silylierten Ethers 16 in der Komplex-Synthese liegt in der besseren Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln.

Im ^1H -NMR-Spektrum des Amins 17 sieht man das charakteristische AB Quartett prochiraler Methylenprotonen bei 2,98 und 2,58 ppm, die erfreulicherweise nicht von den benzyllischen Protonen überdeckt werden (2,77 ppm). Dies deutet darauf hin, daß während der Reduktion keine Umordnung am Fünfring stattgefunden hat.

Reaktionsschema 2 :

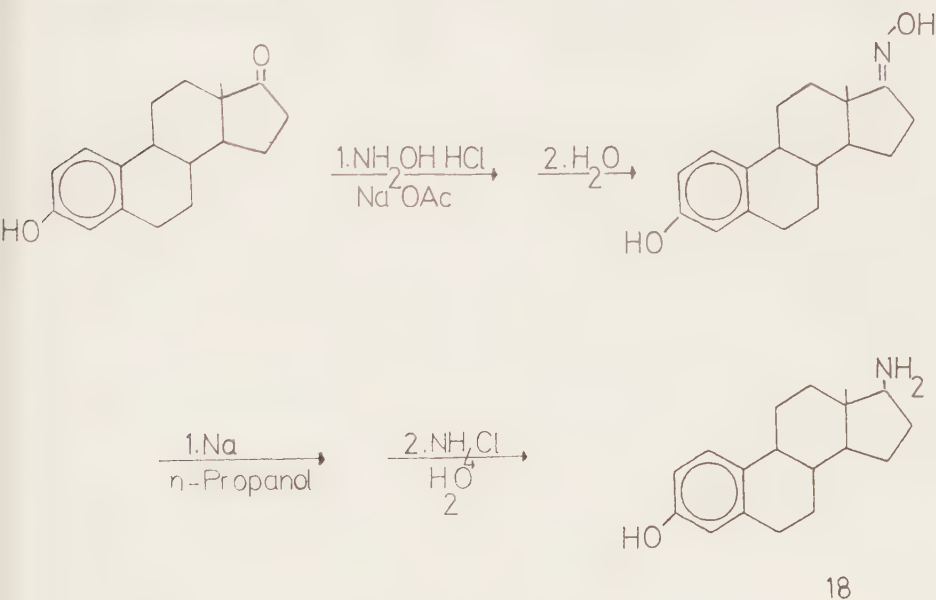




Das Amin 18 wurde nach einer - etwas modifizierten - Methode (113) durch Reduktion des Estron-Oxims mit Natrium erhalten.

Im ^1H -NMR-Spektrum sieht man zusätzlich zu dem Methylsignal bei 0,68 ppm ein intensitätsschwächeres Signal bei 0,73 ppm, das auf das α Isomere hindeutet.

Reaktionsschema 3 :

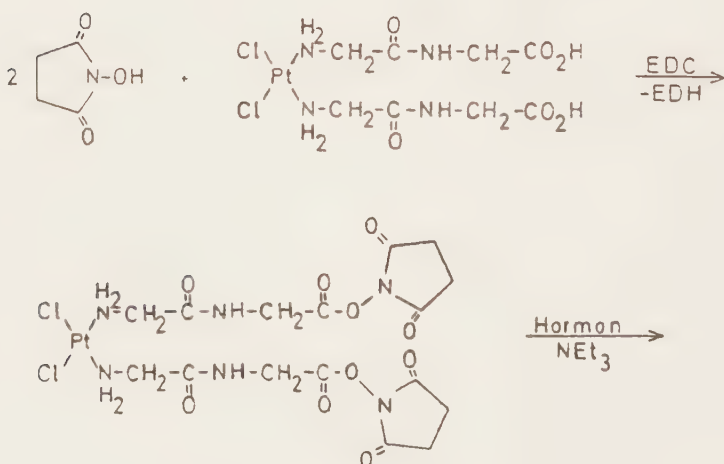


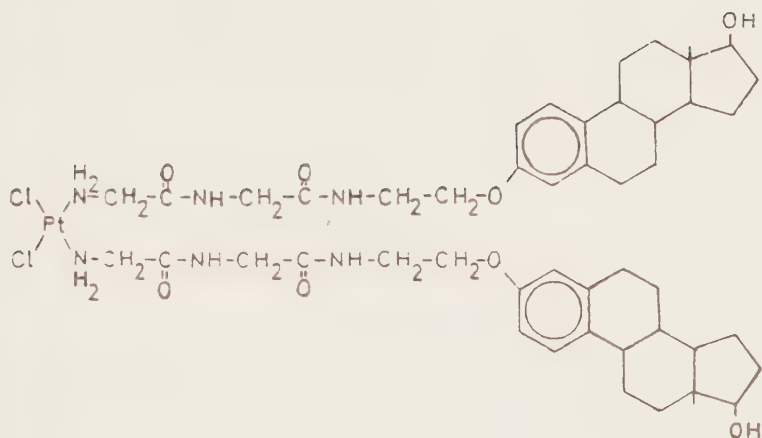
2.3.1.2. Synthese der Platin (II)- und Palladium (II)- Aminosäure-Hormonamid-Komplexe

Im folgenden wird die Synthese neutraler Hormon-Komplexe beschrieben. Ziel dieser Arbeiten ist ein spezifischer Transport der antitumoraktiven cis-Platin-Einheit in Krebszellen.

Methoden für die Bildung der Amidbindung zwischen der freien Carboxylgruppe von N-koordinierten Aminosäuren und Aminosäureestern oder Aminozuckern wurden in unserem Arbeitskreis entwickelt (53-56,114-117). In Fortführung dieser Arbeit gelang es, mit EDC und N-Hydroxysuccinimid aktivierte Ester herzustellen, die mit aminoderivatisiertem Estron und Estradiol in guten Ausbeuten die gewünschten Produkte ergeben. Alternativ zu dieser Methode gelang die Umsetzung von Dichlorobis(glycylchlorid)platin (II) mit Aminohormonderivaten und Triethylamin als Base in THF (117).

Reaktionsschema :



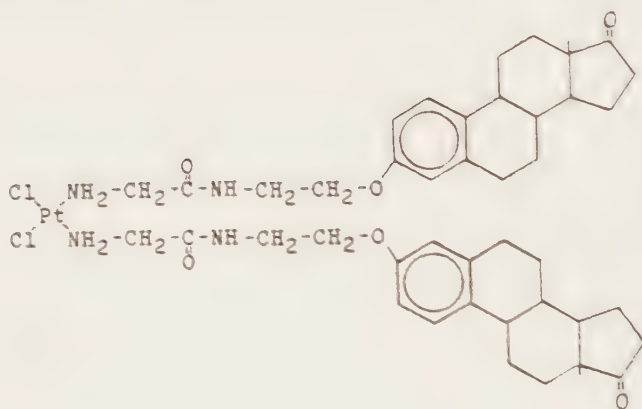
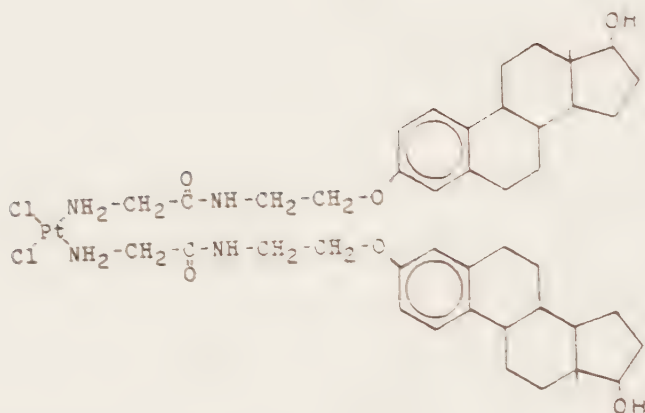


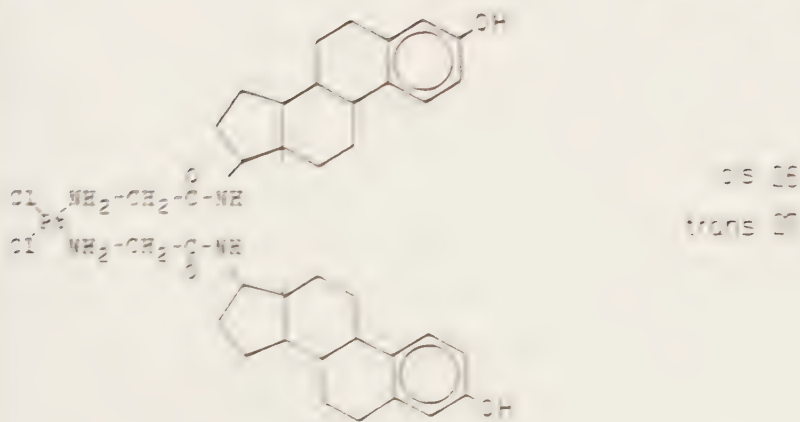
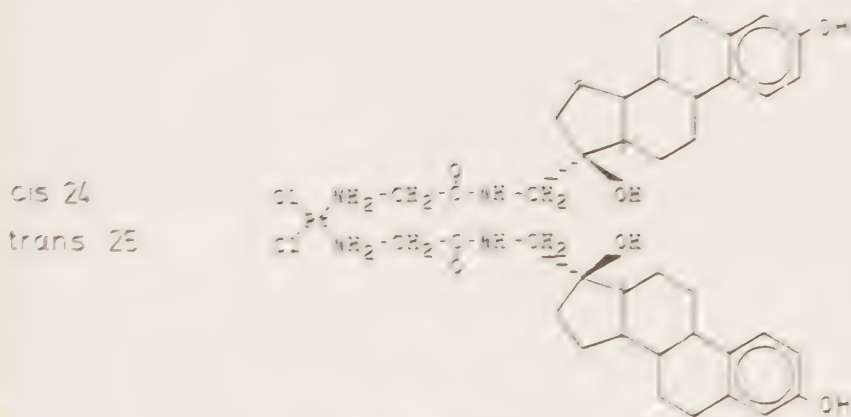
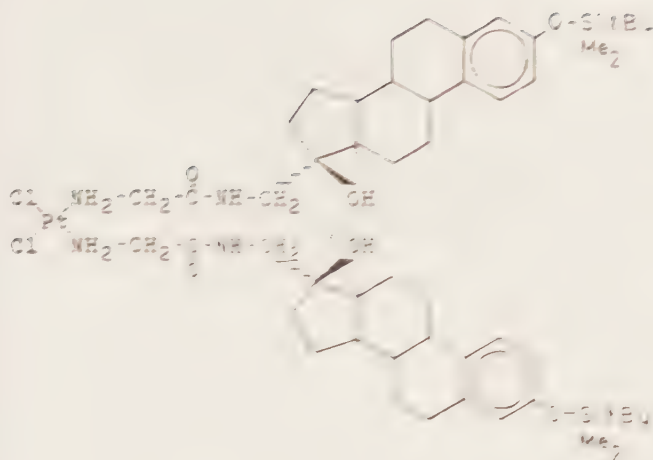
Um zu beweisen, daß unter den angewandten Reaktionsbedingungen keine cis- trans- Isomerisierung erfolgt, wurden mehrere trans - Komplexe synthetisiert.

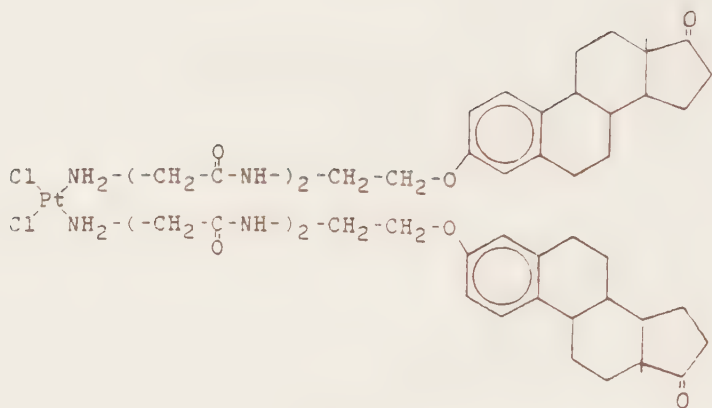
Ein Vergleich der IR-Spektren der cis- und trans- Verbindungen zeigt nur wenig Unterschiede auf. Im allgemeinen sind die Banden der trans-Komplexe schärfer, insbesondere die der Pt-Cl-Absorption. Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen der cis- Isomeren sind vermutlich für die Verbreiterung der Absorptionsbanden verantwortlich.

Ein auffälliger Unterschied ist die im allgemeinen höhere Zersetzungstemperatur der trans-Komplexe.

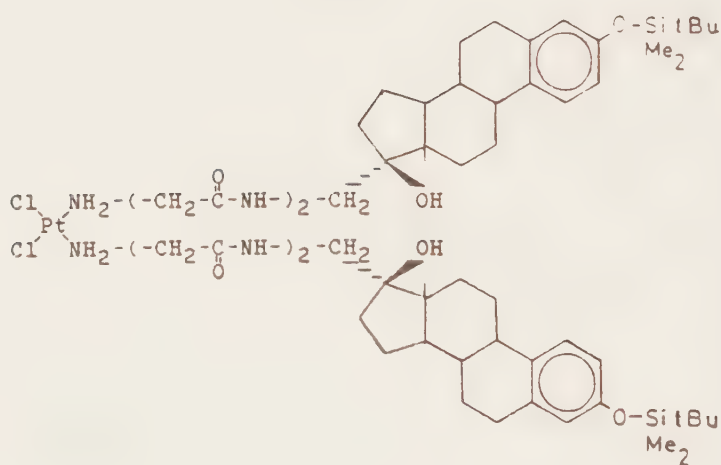
Auf diese Weise entstanden folgende Verbindungen :



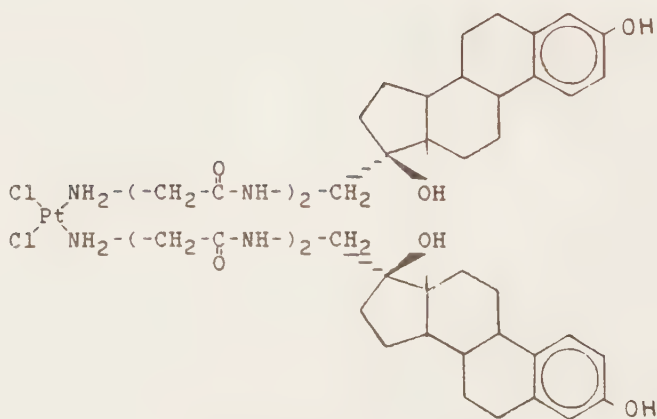




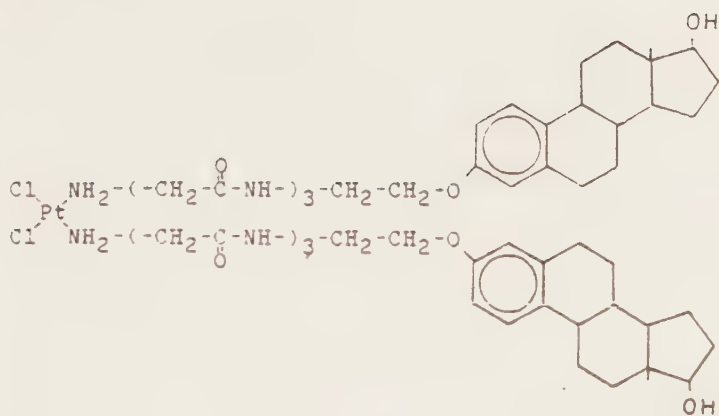
28



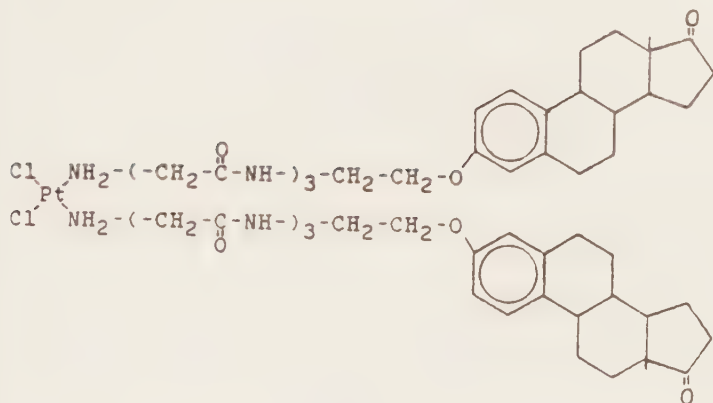
29



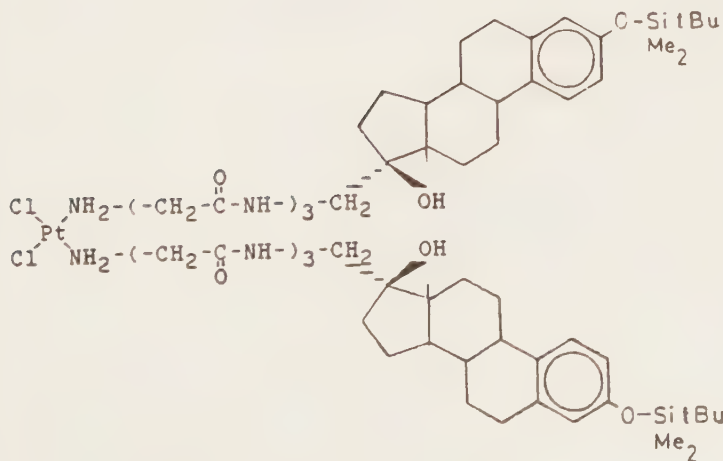
30



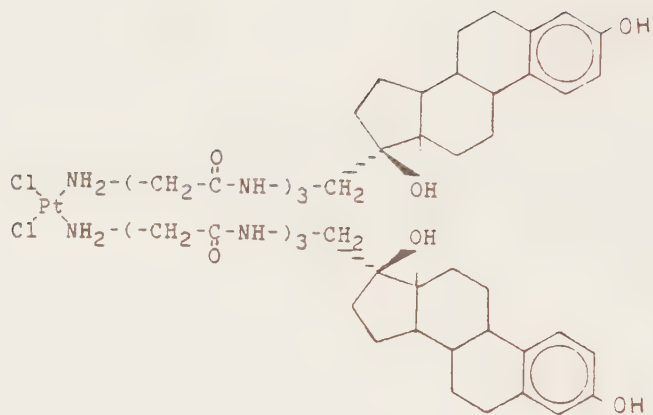
31



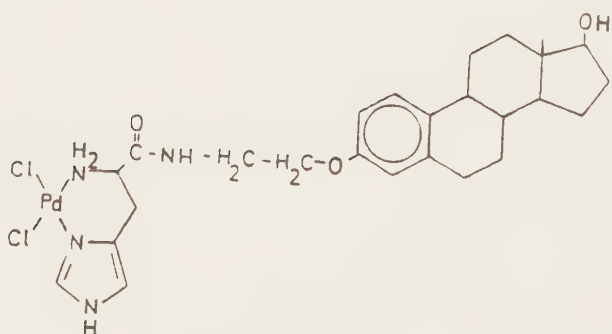
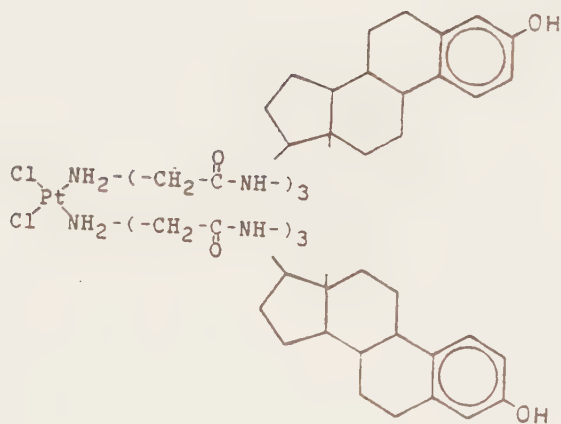
32

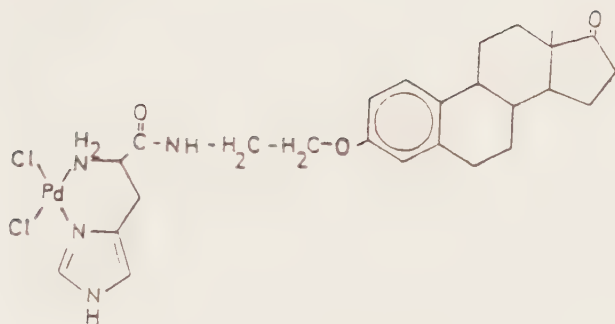


33

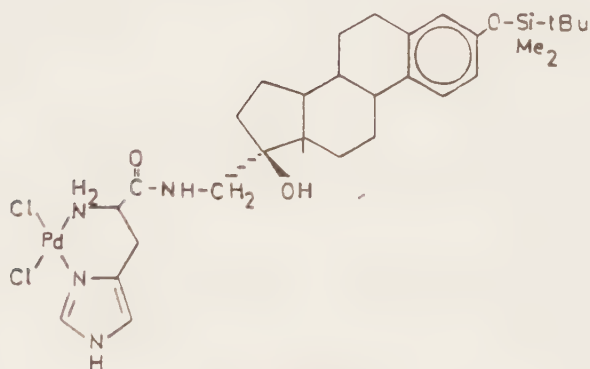


trans 35

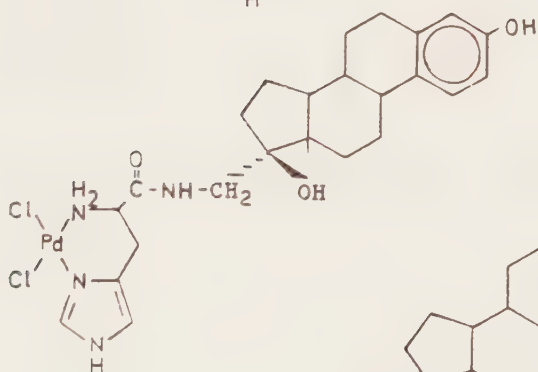




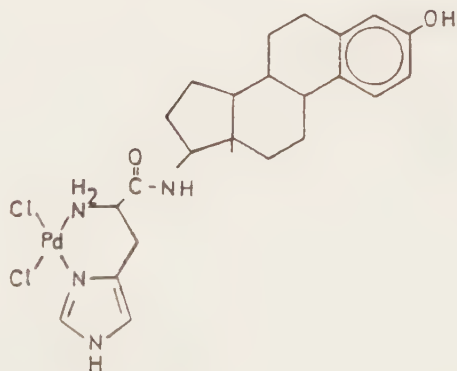
38



39



40



41

2.3.1.3. IR - Spektren

Charakteristisch für die Verbindungen 19 - 43 sind die Banden im Bereich von 1650 bis 1610 cm^{-1} (Abb. I) und 1575 bis 1550 cm^{-1} (Abb. II) und der Bereich der Metall-Ligandenstreckung von 100 bis 150 cm^{-1} . Die von den drei Komplexen bestehende niedrigste Symmetrie erfordert zwei Metall-Ligandenstrecken werden nicht ausgeübt und erscheinen in den Spektren nur als breite Einzelfanden.

100

No.	Plant	Locality	Altitude	Season	Collector	Notes
1	<i>Pinus densata</i>	Mount Kinabalu, Sabah	1500-2000 m	Dec 1952	Winters & Spongberg	Common in the forest
2	<i>Pinus densata</i>	Mount Kinabalu, Sabah	1500-2000 m	Dec 1952	Winters & Spongberg	Common in the forest
3	<i>Pinus densata</i>	Mount Kinabalu, Sabah	1500-2000 m	Dec 1952	Winters & Spongberg	Common in the forest
4	<i>Pinus densata</i>	Mount Kinabalu, Sabah	1500-2000 m	Dec 1952	Winters & Spongberg	Common in the forest
5	<i>Pinus densata</i>	Mount Kinabalu, Sabah	1500-2000 m	Dec 1952	Winters & Spongberg	Common in the forest
6	<i>Pinus densata</i>	Mount Kinabalu, Sabah	1500-2000 m	Dec 1952	Winters & Spongberg	Common in the forest
7	<i>Pinus densata</i>	Mount Kinabalu, Sabah	1500-2000 m	Dec 1952	Winters & Spongberg	Common in the forest
8	<i>Pinus densata</i>	Mount Kinabalu, Sabah	1500-2000 m	Dec 1952	Winters & Spongberg	Common in the forest
9	<i>Pinus densata</i>	Mount Kinabalu, Sabah	1500-2000 m	Dec 1952	Winters & Spongberg	Common in the forest
10	<i>Pinus densata</i>	Mount Kinabalu, Sabah	1500-2000 m	Dec 1952	Winters & Spongberg	Common in the forest

Nr.	ν OH	ν (NH)	CH aliph.	ν (C=O)	Amid I	ν (C=C)	δ NH ₂	Amid II	ν (M-Cl)
<u>26</u>	3410s	3350sh 3100sh	2920s 2860m		1655s	1605m 1495m	1575sh	1540m	320w,br
<u>27</u>		3340, 3270, 3230, 3150sh	2920s 2860m		1663s	1605m 1495s	1577m	1535s	323w,br
<u>28</u>		3320vbr, s	2920s 2850w	1730s	1660vs	1603m 1492s		1535m	320w,br
<u>29</u>		3300vbr, s 3200sh	2930sh 2905s 2830m		1650s	1602m 1490s	1565sh	1525m	315w,br
<u>30</u>		3300vb, s	2920s		1655s	1610m 1490m	1575sh	1533s	315w
<u>31</u>		3300s, 3210sh	2920s 2860m		1600s	1603m 1493m		1530m	320w,br
<u>32</u>		3300s, 3215sh	2920s 2855w	1730m	1660s	1603m 1493s		1530s	325w,br
<u>33</u>		3320vbr, s	2950sh 2930s 2855m		1660s	1603m 1493s		1530s	315w,br
<u>34</u>	3380s	3300sh	2920s 2860m		1655s	1605sh,w 1495w	1575sh	1530s	320w,br

Nr.	ν OH	ν (NH)	CH aliph.	ν (C=O)	Amid I	ν (C=C)	δ NH ₂	Amid II	ν (M-Cl)
<u>35</u>		3300vbr, s	2920s 2860m		1650s	1605sh, w 1495w	1575sh	1525s	330w, br
<u>36</u>		3310s, br	2920s 2860m		1655s	1605sh 1500sh		1528s	320vw, br
<u>37</u>	3410s	3300s 3130sh	2920s 2860m		1665s	1605m 1493s	1570sh	1538m	320vw, sh
<u>38</u>		3400s 3260s 3140sh	2920s 2860m	1730s	1670s	1605m 1495s	1565sh	1540m	330vw, br
<u>39</u>	3400s	3290s 3230s 3130sh	2950sh 2925s 2855s		1660s	1603m 1492s	1565m	1530m	355vw 315w, br
<u>40</u>		3400 3300 3140sh	2920s 2860m		1652s	1605m 1493m	1575w	1530m	330vw 320br
<u>41</u>	3410s	3300s 3220sh 3140sh	2920s 2860m		1655s	1608m 1492m	1580m	1525m	340br 320vw

2.3.1.4. ^1H -NMR-Spektren

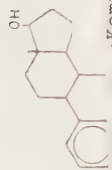
Die ^1H -NMR-Spektren der Metall-Hormonamid-Komplexe 19 - 41 wurden alle in D_6 -DMSO mit TMS als externem Standard vermessen.

Das charakteristische Signal, das als Beweis für eine gelungene Synthese gelten kann, ist die Resonanz des Amidprotons, welche im Bereich zwischen 8 und 9 ppm zu finden ist.

Durch die Amidbildung werden die auf das Stickstoffatom folgenden Methylenprotonen zu tieferem Feld verschoben.

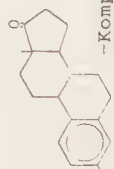
Eine Unterscheidung der cis- und trans-Isomeren ist im ^1H -NMR-Spektrum kaum möglich. Ein gewisser systematischer Unterschied tritt nur bei der an das Metall koordinierten Aminogruppe auf. Die Signale sind breit und intensitäts-schwach und bei den cis-Komplexen um ca. 0,5 ppm zu tieferem Feld verschoben. Einen ähnlichen Unterschied in der chemischen Verschiebung der koordinierten Aminprotonen beobachtet man auch bei den cis- und trans-Dichlorobis-glycin-platin (II)-Komplexen.

Tabelle 6

¹H-NMR-Spektren der Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure- und Peptid-H₂C(H)-O₂-Komplexe


Nr.	CO-NH-	aromatische H H ₁ H ₂ H ₄	M-NH ₂	-CH-OH	-CH ₂ O-	-CH ₂ N-	benzylische H	Gerüst H	-CH ₃
14	8,35 br,3H	7,10 6,70 6,56 q,J=8Hz,2H s,1H		4,47 d,J=5Hz	4,13 t,J=6Hz	3,14 t,J=6Hz	2,75 m,2H	1,91-1,00 m	0,66 s,3H
19	8,45 br,2H	7,16 6,67 6,63 q,J=8Hz,4H s,2H	5,75 5,13 br,4H	4,51 d,J=5Hz	3,98 m,4H	3,53 m,8H	2,74 m,4H	2,39-1,20 m	0,65 s,6H
20	8,34 br,2H	7,15 6,65 6,61 q,J=8Hz,4H s,2H	5,2 4,5 br,4H	4,48 d,J=5Hz	3,99 m,4H	3,44 3,14	2,74 m,4H	1,80-1,26 m	0,65 s,6H
31	8,60 7,98 7,76 br,je2H	7,14 6,60 6,61 q,J=8Hz,4H s,2H	5,81 br,4H	4,48 d,J=5Hz	3,91 d,4H	3,78 m,8H 3,58 s,4H 3,40 d,4H	2,75 m,4H	2,19-1,10 m	0,66 s,6H
37	8,48 br,1H	7,17 6,69 6,64 q,J=8Hz,2H s,1H		4,46 d,J=5Hz	3,97 m,2H	3,5 m,2H	2,75 m,2H	2,10-1,26 m	0,66 s,6H
	8,13 br,1H	7,12 br,1H	4,9 br,1H			3,09 s,2H			
	N=CH-N	C=CH-N	=C-NH-C=			-CH ₂ -			

Tabelle 7

¹H-NMR-Spektren der Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure- und Peptid-H₂C-H₂-O-Komplexe


Nr.	CO-NH-	aromatische H H ₁ H ₂ H ₄	M-NH ₂	-CH ₂ O-	-CH ₂ N-	benzyllische H	Gerüst H	-CH ₃
<u>15</u>	8,40 s,3H	7,21 6,74 6,69 q, J=8Hz, 2H s,1H		4,16 t, J=6Hz	3,14 t, J=6Hz	2,77 m,2H	2,30-1,30 m	0,82 s,3H
<u>21</u>	8,52 br,2H	7,16 6,69 6,65 q, J=8Hz, 4H s,2H	5,80 5,10 br., 4H	3,97 m,4H	3,49-3,37 m,8H	2,79 m,4H	2,50-1,40 m	0,82 s,6H
<u>28</u>	8,60 8,10 br,4H	7,17 6,69 6,64 q, J=8Hz, 4H s,2H	5,87 m,4H	3,93 m,4H	3,80 3,59 m,4H s,4H	2,80 m,4H	2,50-1,40 m	0,82 s,6H
<u>32</u>	8,46 8,05 7,76 br, je2H	7,15 6,68 6,64 q, J=8Hz, 4H s,2H	5,82 m,4H	3,92 m,4H	3,74 3,59 m,8H s,4H 3,49 m,4H	2,79 m,4H	2,15-1,24 m	0,83 s,6H
<u>38</u>	8,48 br,1H	7,18 6,69 6,65 q, J=8Hz, 2H s,1H		3,93 m,2H	3,49 m,2H	2,81 m,2H	2,30-1,47 m	0,82 s,3H
	8,11 br,1H	7,13 br,1H	4,90 br,1H		3,06 s,2H			

-CH₂-

=C-NH-C=

N=CH-N C=CH-N

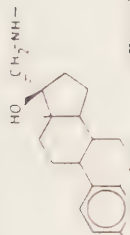


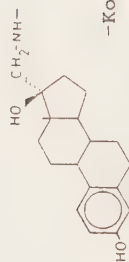
Tabelle 8

^1H -NMR-Spektren der Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure- und Peptid- $[\text{RuSi}(\text{O})\text{Me}_2]$ -Komplexe

Nr.	CO-NH- H_1	aromatische H H_2	M-NH ₂ H_4	-CH ₂ N- H_3	-CH ₂ - H_5	benz. H	Gerüst H	t.-BuH -CH ₃	Si(CH ₃) ₂
16*		7,11 6,59 6,53 q, J=8Hz, 2H s, 1H	5,83 5,14 br., 4H	2,97 u. 2,59 q, J=12Hz, 2H		2,77 m, 2H	2,30-1,20 m	0,97 s, 9H	0,18 s, 6H
22	8,12 m, 2H	7,11 6,56 6,51 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,83 5,14 br., 4H	4,48 m, 4H	3,52-3,41 m, 4H	2,73 m, 4H	2,22-1,15 m	0,93 s, 18H	0,15 s, 12H
23	8,12 m, 2H	7,11 6,56 6,51 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,83 br., 4H	4,48 br., 4H	3,52 br., 4H	2,72 m, 4H	2,21-1,23 m	0,93 s, 18H	0,15 s, 12H
29	8,58 7,92 m, je 2H	7,11 6,56 6,51 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,85 br., 4H	4,48 d, 4H	3,79 3,58 m, 4H s, 4H	2,73 m, 4H	2,20-1,28 m	0,94 s, 18H	0,15 s, 12H
33	8,65 8,18 7,86 br, je 2H	7,17 6,57 6,51 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,84 br., 4H	4,44 m, 4H	3,79 3,53 m, 8H s, 4H	2,73 m, 4H	2,29-1,10 m	0,93 s, 18H	0,15 s, 12H
39	7,67 br, 1H	7,13 6,57 6,52 q, J=8Hz, 2H s, 1H		4,37 m, 2H		2,73 m, 2H	2,21-1,37 m	0,94 s, 9H	0,15 s, 6H
	8,14 br, 1H		6,80 br, 1H		3,09 s, 2H				

*) in CDCl₃

Tabelle 9

¹H-NMR-Spektren der Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure- und Peptid-
-Komplexe


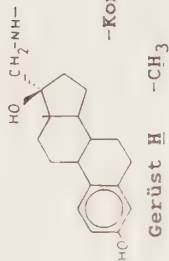
Nr.	OH	CO-NH-	aromatische H H ₁ H ₂ H ₄	M-NH ₂	-CH ₂ N- -CH ₂ -	benz. H	Gerüst H	-CH ₃
17*			7,11 6,59 6,53 q, J=8Hz, 2H s, 1H		2,97 u. 2,59 q, J=12Hz, 2H	2,77 m, 2H	2,30-1,20 m	0,93 s, 3H
24	9,00 br, 2H	8,00 m, 2H	7,04 6,49 6,45 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,75 u. 5,17 br, 4H	3,45 m, 4H	2,67 m, 4H	2,26-1,24 m	0,82 s, 6H
25	9,01 s, 2H	8,06 br, 2H	7,04 6,49 6,44 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,17 br, 4H	3,45 m, 4H	2,72 m, 4H	2,59-1,36 m	0,82 s, 6H
30	9,00 br, 2H	8,50 7,75 br, je 2H	7,04 6,49 6,44 q, J=8Hz, 4H s, 2H		4,44 m, 4H	2,73 m, 4H	2,23-1,05 m	0,81 s, 6H
34	8,99 br, 2H	8,56 8,20 7,70 br, je 2H	7,03 6,49 6,44 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,78 br, 4H	4,71 4,41 m, 4H	2,72 m, 4H	2,27-1,21 m	0,81 s, 6H
35	8,98 s, 2H	8,55 8,14 7,57 br, je 2H	7,03 6,49 6,44 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,78 br, 4H	4,72 4,42 m, 4H	2,73 m, 4H	2,19-1,11 m	0,81 s, 6H

*) in CDCl₃

Tabelle 9 (Fortsetzung)

^1H -NMR-Spektren der Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure- und Peptid-

-Komplexe



Nr. OH CO-NH- aromatische H M-NH₂ -CH₂N- -CH₂- benz. H Gerüst H -CH₃

40	8,95 s, 1H	7,60 br, 1H	7,35 6,93 6,44 q, J=8Hz, 2H s, 1H	4,34 m, 2H	3,09 s, 2H	2,73 m, 2H	2,27-1,38 m	0,82 s, 3H
----	---------------	----------------	--------------------------------------	---------------	---------------	---------------	----------------	---------------

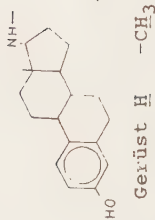
N=CH-N

C=CH-N

Tabelle 10

 ^1H -NMR-Spektren der Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure- und Peptid-

-Komplexe



Nr.	OH	CO-NH-	aromatische H H ₁ H ₂ H ₄	M-NH ₂	-CHN-	-CH ₂ -	benz. H	Gerüst H	-CH ₃
<u>18*</u>			7,14 6,60 6,55 q, J=8Hz, 2H s, 1H				2,79 m, 2H	2,23-1,30 m	0,73s, 10 % 0,68s, 90 %
<u>26</u>	8,99 br, 2H	8,00 br, 2H	7,02 6,49 6,44 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,14 br, 4H	3,88 br, 2H	3,42 br, 4H	2,69 m, 4H	2,14-1,22 m	0,67 s, 6H
<u>27</u>	8,98 s, 2H	7,88 br, 2H	7,03 6,49 6,44 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,23 4,58 br, 4H	3,78 br, 2H	3,23 m, 4H	2,72 m, 4H	2,10-1,12 m	0,66 s, 6H
<u>36</u>	8,96 s, 2H	8,55 8,15 7,88 br, je 2H	7,04 6,49 6,43 q, J=8Hz, 4H s, 2H	5,35 m, 4H		3,74 3,55 m, 8H s, 4H	2,70 m, 4H	2,19-1,23 m	0,65 s, 6H
<u>41</u>	8,96 s, 1H	7,92 br, 1H	7,04 6,49 6,44 q, J=8Hz, 4H s, 2H	4,89 4,22 br,		3,82 m, 2H	2,73 m, 2H	2,15-1,28 m	0,67 s, 3H

N=CH-N

C=CH-N

*) in CDCl₃

2.3.1.5 Pharmakologische Tests*

In vitro-Versuche

Die Aminohormonderivate 14, 15, 17 und 18 und die dazugehörigen cis-Dichlorobisglycinhormonamid-platin (II)-Komplexe 19, 21, 24 und 26 wurden in vitro am weiblichen MDA-MB 231-Mammatumor und an MCF 7- hormonabhängigen Zellen getestet. Bestimmt wurde die prozentuale Hemmung des ^3H -Thymidin - Einbaus in die DNA einer jeweils 10^{-6} molaren DMSO-Lösung.

Vergleichsweise beträgt die Wachstumshemmung von cis-DDP an MCF 7 Zellen bei einer Konzentration von $5 \mu\text{M}$ $68,46 \pm 0,5 \%$ (100).

Tabelle 11

Prozentuale Hemmung des ^3H -Thymidin-Einbaus bei :

Verbindung MDA-MB-231 Mammatumor MCF 7 hormonabh. Zellen
Nr.

14	7,66	27,80
15	28,20	8,85
17	24,00	2,89
18	28,00	0,60
19	48,90	71,73
21	46,15	62,30
24	14,00	7,12
26	2,00	16,23

Auffällig sind die hohen prozentualen Hemmwerte, die die Komplexe 19 und 21 vor allem bei hormonabhängigen Zellen erzielen. Die gefundenen Werte liegen in ähnlichen Größenordnungen wie für cis-DDP. In diesen Komplexen 19 und 21 ist die funktionelle Gruppe am C₁₇-Atom des Estrons und Estradiols unverändert. Dies scheint für die Bindung an hormonspezifischen Rezeptoren von Bedeutung zu sein. Komplex 24 zeigt eine deutlich geringere Aktivität, was unter Umständen auf eine sterische Hinderung der OH-Gruppe an C₁₇ zurückzuführen ist. Auch das bei Komplex 26 erzielte Ergebnis deutet darauf hin, daß die funktionelle Gruppe an C₁₇ für die Antitumorwirksamkeit von größerer Bedeutung ist als die phenolische OH-Gruppe am C₃-Atom.

Versuche zur Toxizität

Mit den Komplexen 19 und 21 wurden Toxizitätsversuche durchgeführt.

Substanz- Die Substanzen wurden in DMSO (10%) gelöst.
applikation: Den Tieren wurden 5 x (1 x täglich, Mo-Fr)
 die folgenden Dosierungen verabreicht
 (intraperitoneale Applikation):

0,1 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
DMSO-Kontrolle
NaCl-Kontrolle

Je Dosierungsgruppe bzw. Kontrollgruppe
wurden 5 Tiere angesetzt.

Ergebnis: Während der 4 1/2 Wochen dauernden Beobachtungszeit wurden keine Todesfälle, die auf die Gabe der Platin-Komplexe zurückzuführen wären, beobachtet. Eine Gewichtsabnahme nach der Applikation der Substanz konnte bei keinem Tier beobachtet werden.

In vivo-Versuche

Der Komplex 21 wurde in vivo an L-1210 Tumorzellen untersucht.

Tumormodell: Den Tieren wurden je 10^5 Tumorzellen der L-1210 Tumorzell-Linie intraperitoneal injiziert.

Substanz-
applikation: Die Substanz wurde in DMSO (10%) gelöst. Den tumortragenden Tieren wurden 5x (1x täglich, Mo-Fr) die folgenden Dosierungen intraperitoneal injiziert:

1 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
DMSO-Kontrolle
NaCl-Kontrolle

Je Dosierungs- bzw. Kontrollgruppe wurden 10 Tiere verwendet.

Ergebnis: Es konnte keine Verlängerung der medianen Überlebenszeit der behandelten Tiere gegenüber den Kontrollgruppen festgestellt werden. Die mediane Überlebenszeit aller Versuchsgruppen betrug 11 Tage. Die Tiere verstarben alle an den Folgen des Tumorwachstums.

Zur Zeit liegen noch keine in vivo Testergebnisse an hormonabhängigen Tumoren vor.

*Die in vitro Tests wurden am Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, die in vivo Tests von der Knoll A.G., Ludwigshafen durchgeführt. Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Schönenberger, Regensburg und Herrn Prof. Dr. H. König, Ludwigshafen für diese Untersuchungen.

2.3.2 Platin (II)- und Palladium (II)-Aminosäure-Hormon-Ester-Komplexe

2.3.2.1 Die Steroid-Alkohole Estrone, Prednisone, Prednisolone und Testosteron

Steroidhormone sind extrem lipophil und können Zellmembranen sehr schnell passieren. Um nun einen physiologischen Effekt zu erzielen, muß das Hormon im Cytoplasma an einen Rezeptor binden, der sehr spezifische Bindungsstellen aufweist. Der nun erhaltene Steroid-Rezeptor-Komplex wird im Cytosol in eine Form umgewandelt, die an Akzeptoren im Zellkern gebunden werden kann. Der Mechanismus dieses letzten Umwandlungsschrittes ist kaum bekannt; jedoch hat der Komplex nun die Fähigkeit erlangt an die DNA zu binden (118).

Auf diesem Wege könnte die cytotoxische cis-Platin Einheit gezielt in hormonabhängige Tumorzellen geschleust werden.

Substanzen mit estrogenen Wirkung wie Estradiolpropionat, Ethinyloestradiol und Diethylstilbestrol kommen bei Frauen mit Mammatumoren nach der Menopause und bei Männern mit Prostatakarzinom in der gegengeschlechtlichen Therapie zur Anwendung. Der Mechanismus der antiandrogenen Wirkung der Estrogene ist nicht völlig geklärt. Über eine Blockierung der Hypophyse verhindern Estrogene indirekt die Synthese von Androgenen. Sie können aber auch direkt cytostatische Wirkungen auf betroffenes Zellgewebe haben.

Androgene, wie Testosteronpropionat werden gegen Mammakarzinome der Frau vor der Menopause angewandt.

Die Corticosteroide Prednisone und Prednisolone werden sehr häufig in der Krebstherapie verwendet. Beide werden oral gegeben. Prednisone ist biologisch inaktiv bis es in vivo in Prednisolone umgewandelt wird.

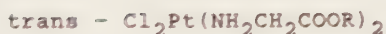
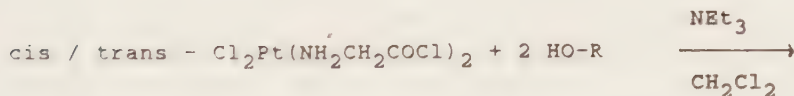
Bei malignen Erkrankungen von Erwachsenen wirken die Corticosteroide vorwiegend symptomatisch durch Senkung der Temperatur, Hebung des Appetits und Verbesserung des Blutbildes (119). Bei Leukämie bei Kindern können sogar Remissionen erzielt werden (118).

2.3.2.2 Synthese der Platin (II)- und Palladium (II)- Aminosäure - Hormon - Ester - Komplexe

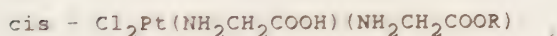
In dem folgenden Abschnitt wird die Darstellung der Hormon - Ester - Komplexe beschrieben, die auf zwei unterschiedlichen Wegen gelang.

A: Estersynthese aus Säurechlorid und Steroidalkohol

Nach Umsetzung der cis- und trans-Dichlorobisglycin-Platin (II)-Komplexe mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen DMF (117) zu den entsprechenden Säurechlorid - Komplexen wurden diese in Methylenchlorid und Triethylamin als Base verestert.



+



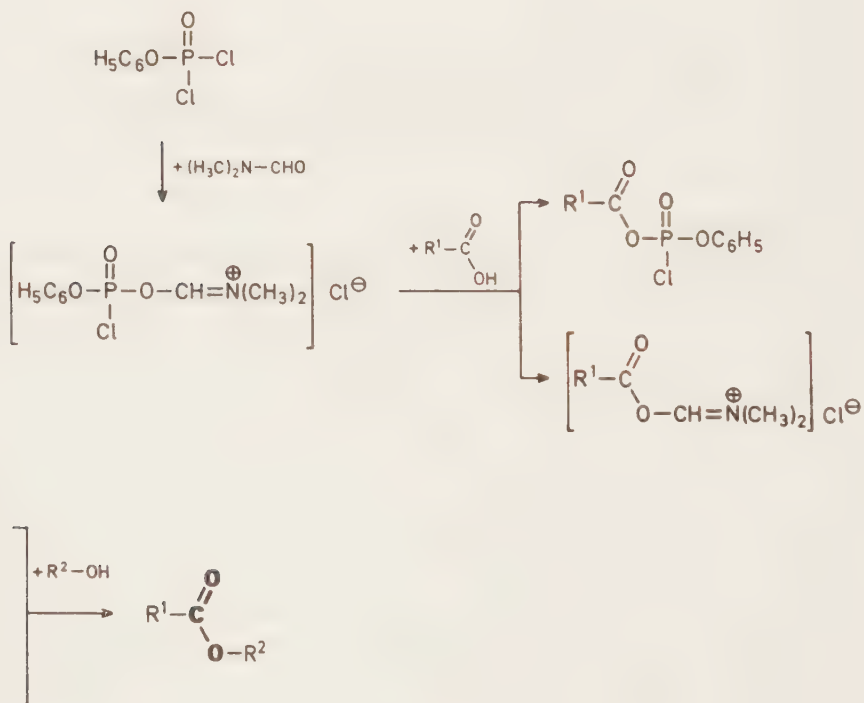
Die geringe Löslichkeit der Säurechlorid-Komplexe in Methylenchlorid macht oft eine Reaktionszeit von mehreren Tagen notwendig. Auf die aktivierend wirkende Base Pyridin oder auf die bei Veresterungen mit sterisch anspruchsvollen Alkoholen empfohlenen Pyridinderivate (120) wurde verzichtet, da wegen der Ligandeneigenschaften (121) von Pyridin selbst Nebenreaktionen eintreten können.

Mit dieser Methode konnten zwar bei den trans - Komplexen Diester erhalten werden, mit den cis - Komplexen entstehen wohl aus sterischen Gründen nur Monoester.

Um auch die cis - Diesterkomplexe zu erhalten, wurde eine andere Veresterungsmethode ausgewählt, deren Reaktionsbedingungen sehr schonend sind (122,123).

B: Estersynthese aus Säure und Alkohol mit Phosphorsäure-dichlorid-phenylester und DMF

Dieses Phosphorsäurederivat kann in einer Eintopf-Reaktion unter schonenden Bedingungen zur Estersynthese dienen. Die Carbonylgruppen-Aktivierung erfolgt entweder durch gemischte Phosphorsäure-Carbonsäure-Anhydride oder O-Acylformimidiumchloride. Diese Zwischenstufen werden in Gegenwart von Base durch Alkohole zu Estern umgesetzt.



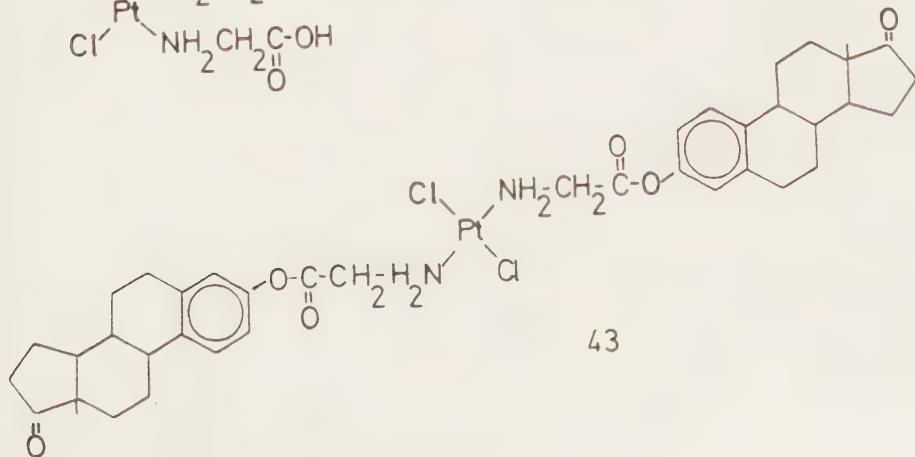
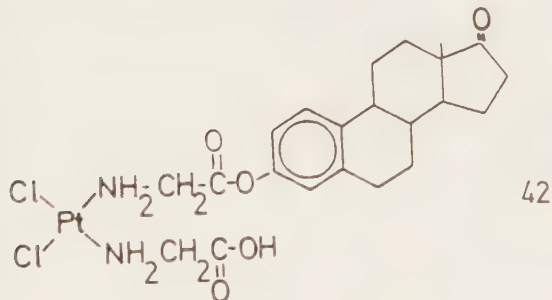
Das von den Autoren als Base empfohlene Pyridin wurde durch Triethylamin ersetzt. Diese Methode erspart die Herstellung des Säurechlorids und erfordert wesentlich kürzere Reaktionszeiten.

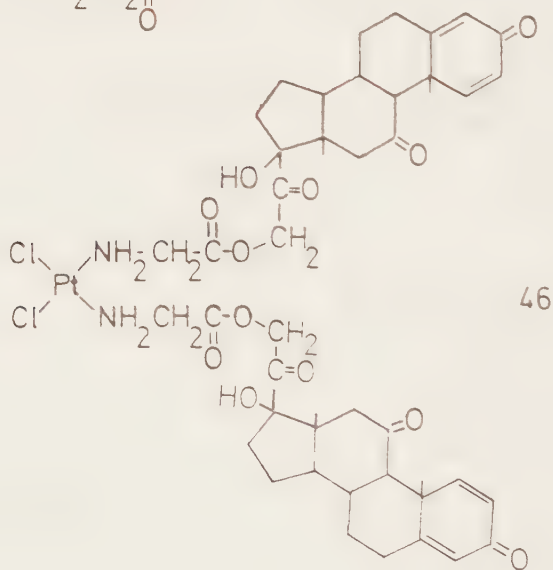
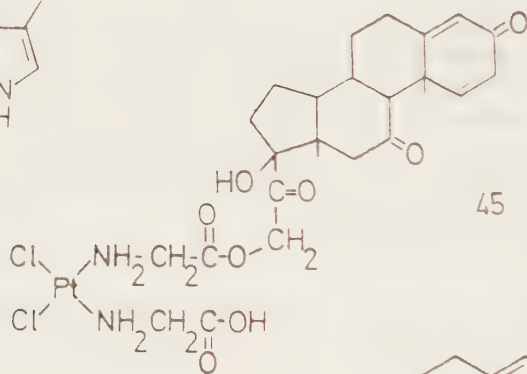
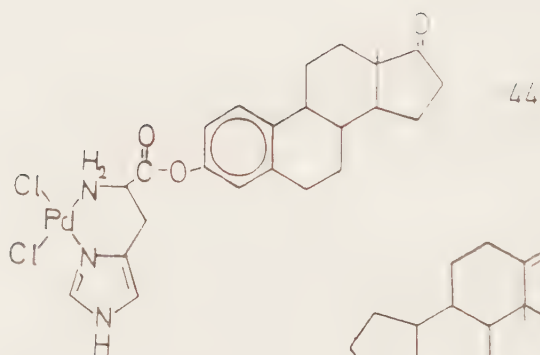
Als Produkte der Reaktionen der cis - Komplexe mit Steroidalkoholen wurden im allgemeinen Gemische der Mono - und Diester erhalten, wobei das Hauptprodukt der Monoester war. Sichtbar ließ sich dieses Ergebnis auf SiO_2 - Dünnschichtchromatogrammen (F 60, Merck) machen, wobei als Laufmittel eine Mischung aus CHCl_3 / EtOH 92/8 verwendet wurde. Die Monoester wandern in dieser Mischung im Gegensatz zu den Diestern nicht.

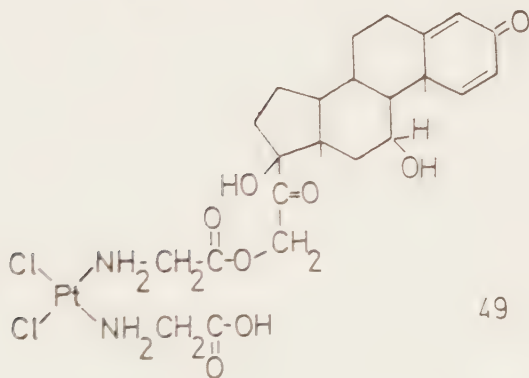
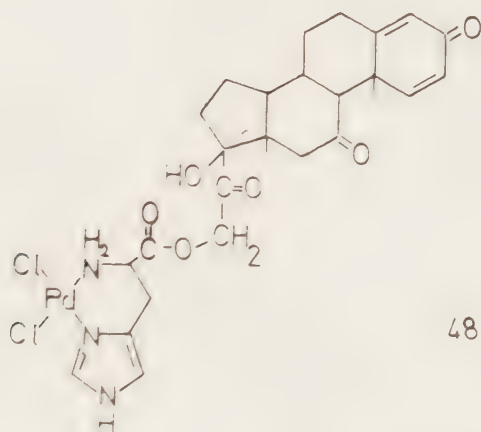
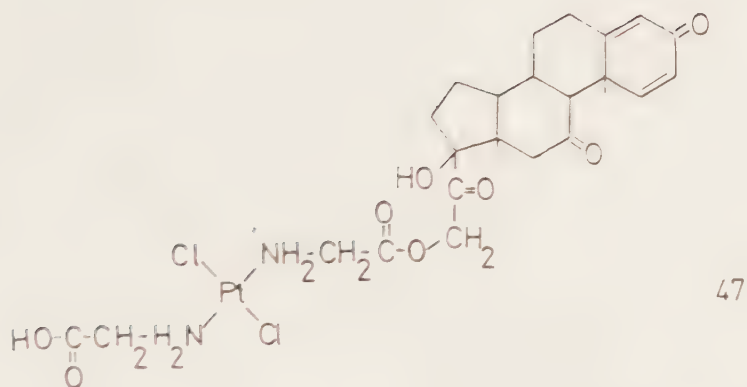
Beide Produkte sind UV- und Jodaktiv und können so leicht detektiert werden.

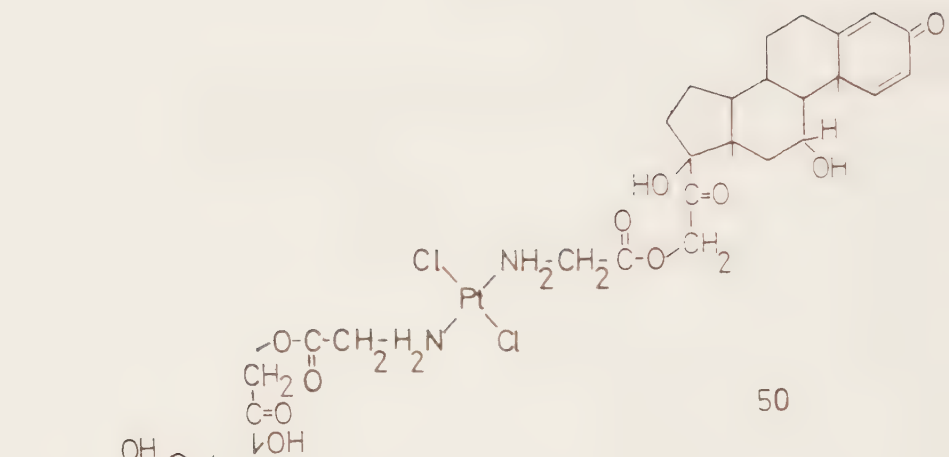
Nur im Falle des Prednisons als Alkohol - Komponente konnte ein Diester isoliert werden.

Folgende Verbindungen wurden synthetisiert :

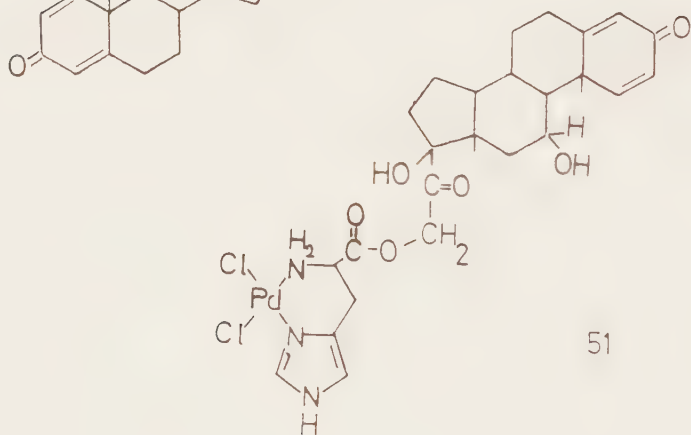




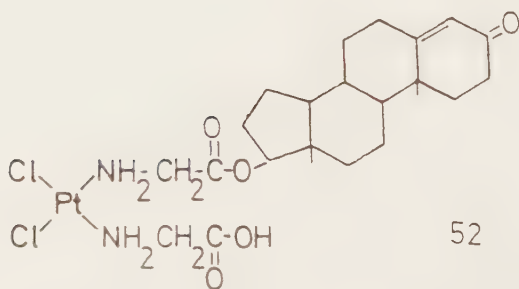




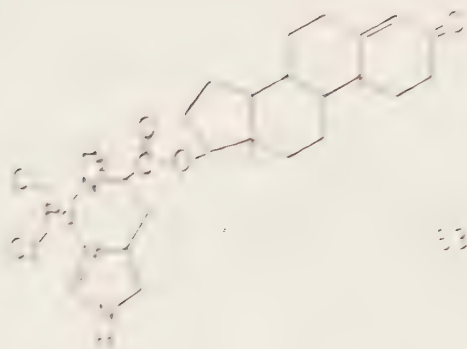
50



51



52



53

2.3.2.3 IR - Spektren

Die charakteristischen IR-Absorptionen der Verbindungen 42 - 53 sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Auf eine gelungene Estersynthese deutet die Bande zwischen 1735 und 1760 cm^{-1} hin. Wie auch bei den Platin-Hormonamid-Komplexen sind die Pt-Cl-Valenzschwingungen ($300\text{-}350\text{ cm}^{-1}$) nur wenig ausgeprägt.

2.3.2.4 ^1H -NMR-Spektren

Die Spektren der Komplexe 42 - 53 wurden in D_6 -DMSO mit TMS als externem Standard vermessen, soweit kein anderes Lösungsmittel vermerkt ist. Die Interpretation der Hormon-ester-Komplexe erfolgte in Anlehnung an Literatur (124,125). Die genauen Daten können Tabelle 13 entnommen werden.

Bei Estronestern deutet das Verschwinden des phenolischen OH - Signals und die Verschiebung der aromatischen Protonen zu tieferem Feld auf eine gelungene Synthese hin.

An der Tieffeldverschiebung der C_{21} -Methylenprotonen um ca. $0,3\text{ ppm}$ läßt sich die Veresterung an der C_{21} -Hydroxygruppe des Prednisons und des Prednisolons erkennen.

Eine geringe Tieffeldverschiebung um ca. $0,15\text{ ppm}$ wird bei der C_{18} -Methylgruppe des Testosterons durch die Veresterung an der C_{17} -Hydroxygruppe beobachtet.

Tabelle 12

Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) der Verbindungen 42 - 53 (in KBr)

Nr.	ν (NH)	CH aliph.	ν (COOR)	ν (C=O)	ν (COOH)	ν (C=C)	ν (M-Cl)
Estrone		2940s 2860s		1717s		1618m 1580m	
<u>42</u>	3220m 3130sh	2920s 2855sh	1755sh	1728m		1603m 1775m	320w 330sh
<u>43</u>	3270m, 3230m 3130w	2920s 2850m	1758s	1733s		1600w 1580m	328w
<u>44</u>	3290, 3220m 3130w	2920s 2860sh	1733s	1710sh		1602m 1588m	330w, br

Nr.	ν (NH)	CH aliph. ν (COOR)	ν (C=O)	ν (COOH)	ν (C=C)	ν (M-Cl)
Prednisone	-	2950w 2860w	1720sh 1705s 1663s	-	1618m 1600m	-
<u>45</u>	3230s 3130sh	2938s	1720sh 1705s 1653s	1745sh	1610m 1595m	325w
<u>46</u>	3240s, br 3130sh	2940s	1720sh 1703s 1655s	1750s	1610s 1595s	330m
<u>47</u>	3240s, br 3140sh	2940s	1720s 1700s 1653s	1745s	1610s 1590s	325m
<u>48</u>	3250br 3140sh	2940m	1720sh 1703s 1658s	1750m	1615m 1595m	330w

Nr.	ν (NH)	CH aliph. ν (COOR)	ν (C=O)	ν (COOH)	ν (C=C)	ν (M-Cl)
Prednisolone	-	-	1710m 1650s	-	1610s 1590m	-
49	3240m 3140sh	2923m 2905m 2860w 2940m	1745m	1720m 1653s	1610m 1595m	328w
50	3280m 3230sh 3140w	2925m	1748m	1723m 1653s	1610m 1590m	330w
51	3280w 3230sh 3130w	2923m	1745m	1720m 1650s	1610m 1590m	325vw
Testosterone	-	2920s 2870m 2840m	-	1655s	1610m	-
52	3220m 3140sh	2940s	1735m	1660s vbr	1615sh	330w
53	3230m 3130m	2940m	1733m	1655s	1610sh 1590m	325vw

Tabelle 13

 ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 42 - 53 (δ in ppm)

Nr.	-OH	aromatische H H ₁ H ₂ H ₄	M-NH ₂	-CH ₂	benzylische H	Gerüst H	18-CH ₃
Estrone	9,00 s, 1H	7,04 6,51 6,46 q, J=8Hz, 2H s, 1H			2,72 m, 2H	1,93-1,06 m	0,81 s, 3H
<u>42</u>	- *	7,30 6,79 6,75* q, J=8Hz, 2H s, 1H	5,80 br, 4H	4,17 d, 2H	2,81 m, 2H	2,33-1,10 m	0,84 s, 3H
<u>43</u>	- *	7,34 6,90 6,86* q, J=8Hz, 4H s, 2H	4,90 br, 4H	4,05 m, 4H	2,83 m, 4H	2,34-1,16 m	0,84 s, 6H
<u>44</u>	- *	7,30 6,87 6,74* 2H br, 1H	5,3 br, 2H		2,81 br, 2H	2,39-1,34 m	0,82 s, 3H
	8,1 br, 1H	7,18 br, 1H					

 $\text{N}=\text{CH}-\text{N}$
 $\text{C}=\text{CH}-\text{N}$

*) Das Verschwinden des -OH Signals und die Tieffeldverschiebung der aromatischen H ist eine Hinweis auf Veresterung an der phenolischen OH-Gruppe

Nr.	1-CH	2-CH	4-CH	M-NH ₂	-OH	21-CH ₂	Gerüst H	19-CH ₃	18-CH ₃
Prednisone	7,59 d J=10Hz, 1H	6,09 d J=11Hz, 1H	6,02 s, 1H	-	5,59 s	4,64 4,35 ABq, J=6Hz, 2H	3,0 - 0,9 m	1,36 s, 3H	0,50 s, 3H
45	7,59 d J=10Hz, 1H	6,09 d J=11Hz, 1H	6,02 s, 1H	5,8br	-	4,9br* m	3,3 - 0,8 m	1,36 s, 3H	0,52 s, 3H
46	7,60 d J=10Hz, 2H	6,10 d J=11Hz, 2H	6,00 s, 2H	5,8br	-	4,96br* m	3,2 - 0,9 m	1,36 s, 6H	0,53 s, 6H
47	7,60 d J=10Hz, 1H	6,10 d J=11Hz, 1H	6,04 s, 1H	5,8br 5,6br	-	4,94br* m	3,3 - 1,0 m	1,36 s, 3H	0,52 s, 3H
48	7,60 d J=10Hz, 1H	6,10 d J=11Hz, 1H	6,04 s, 1H	-	-	4,97br* m	3,1 - 1,17 m	1,36 s, 3H	0,51 s, 3H

C=CH-N

*) Die Tieffeldverschiebung ist eine Hinweis auf Veresterung an der 21-C- OH-Gruppe

Nr.	1-CH	2-CH	4-CH	M-NH ₂	-OH	21-CH ₂	Gerüst H	19-CH ₃	18-CH ₃
Prednisolon	7,31 d J=10Hz, 1H	6,14 d J=10Hz, 1H	5,96 s, 1H	-	5,16 s, 1H	4,61	2,69- m	1,38 s, 3H	0,77 s, 3H
<u>49</u>	7,34 d J=10Hz, 1H	6,16 d J=10Hz, 1H	5,93 s, 1H	-		4,93* br	2,69- m	1,39 s, 3H	0,78 s, 3H
<u>50</u>	7,34 d J=10Hz, 2H	6,16 d J=10Hz, 2H	5,93 s, 2H	-		4,92* br	2,60- m	1,39 s, 6H	0,80 s, 6H
<u>51</u>	7,31 d J=10Hz, 1H	6,16 d J=10Hz, 1H	5,96 s, 1H	5,03 vbr		5,03* vbr	2,40- m	1,39 s, 3H	0,80 s, 3H

C=CH-N

*) Die Tieffeldverschiebung ist eine Hinweis auf Veresterung an der 21-C- OH-Gruppe

Nr.	4-CH	M-NH ₂	-OH	Gerüst H	19-CH ₃	18-CH ₃
Testosteron	5,6 s,1H	-	4,43d J=5Hz,1H	2,44- m	1,15 s,3H	0,68 s,3H
<u>52</u>	5,63 s,1H	5,4br	-	2,29- m	1,15 s,3H	0,81* s,3H
<u>53</u>	5,63 s,1H	-	-	2,23- m	1,13 s,3H	0,84* s,3H
8,13 br,1H	7,19 br,1H					
N=CH-N C=CH-N						

*) Die Tieffeldverschiebung ist eine Hinweis auf Veresterung an der 17-C- OH-Gruppe

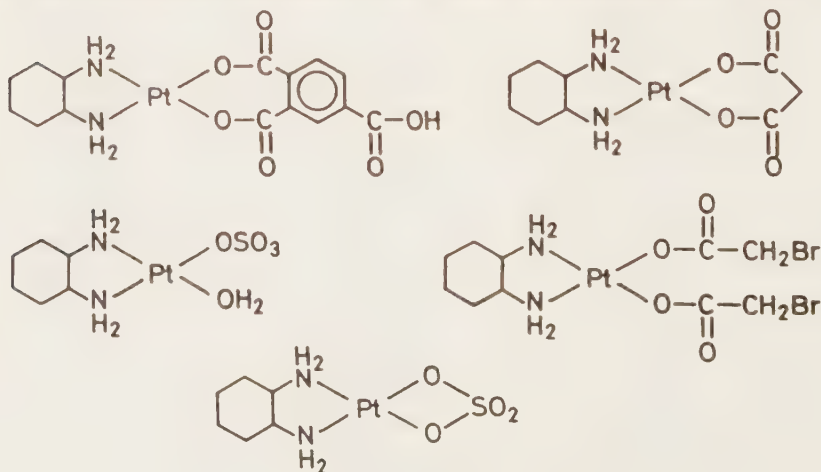
2.4 Platin (II)- und Palladium (II)- Aminosäure-Komplexe mit 1,2-Diaminocyclohexan

Unter den zahlreichen Platin-Verbindungen mit cytostatischer Aktivität, wurden nur wenige in die nähere Auswahl gezogen, um als "Zweite Generation" $\text{cis-Cl}_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$ zu ersetzen oder zu unterstützen (13).

Die Verwendung von cis-DDP ist durch das begrenzte Spektrum ansprechender Tumore eingeschränkt (126). Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Nephro- und Neurotoxizität (127-129) werden beobachtet. Einige Tumortypen entwickeln Resistenz gegen cis-DDP (130,131). Einer der vielversprechendsten Platin-Komplexe der "Zweiten Generation" ist cis-Dichloro(1,2-diaminocyclohexan)platin(II) (132). Die günstigen biologischen Eigenschaften dieser Verbindung, die hohe Antitumoraktivität, geringe Nephrotoxizität und keine Kreuzresistenz mit cis-DDP zeigt (133), werden durch die fehlende Wasserlöslichkeit eingeschränkt.

Mehrere Arbeitsgruppen (134-144) versuchen durch Variation der anionischen Liganden die Wasserlöslichkeit der 1,2-Diaminocyclohexan-Komplexe zu verbessern.

Heute zählen bereits fünf Diaminocyclohexan-Platin-Komplexe zu potentiellen Kandidaten der "Zweiten Generation" (13).



Auch von einem Palladium-Analogen, (Diaminocyclohexan)Pd (malonat) (96) werden gute Antitumoreigenschaften beschrieben.

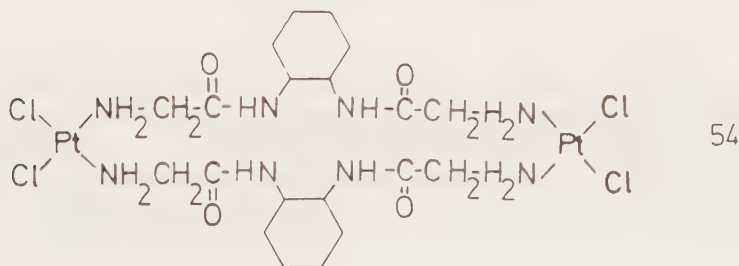
Der Ligand 1,2-Diaminocyclohexan, in der Literatur häufig mit "DACH" abgekürzt, kann in drei isomeren Formen vorliegen (R,R-, S,S-, und R,S-DACH). Kidani et al. berichten von unterschiedlicher Antitumoraktivität der Platin-Komplexe, dargestellt aus den getrennten Isomeren (136,138,145-150). Platin-Komplexe mit R,R-DACH haben eine geringfügig höhere Antitumoraktivität als die entsprechenden Platin-Komplexe mit S,S-DACH. Verbindungen mit R,S-DACH sind wenig toxisch, aber auch wenig aktiv.

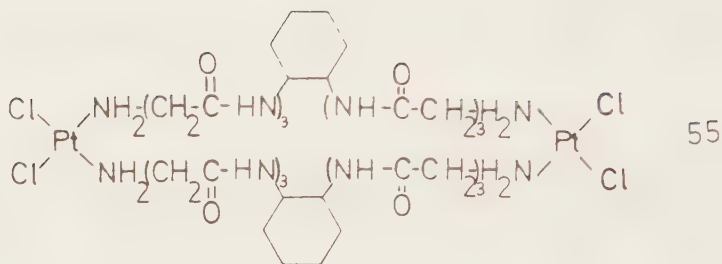
In dieser Arbeit wurde das R,R-Isomere zur Darstellung einiger zweikerniger Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-1,2-Diaminocyclohexanamide verwendet.

2.4.1 Darstellung

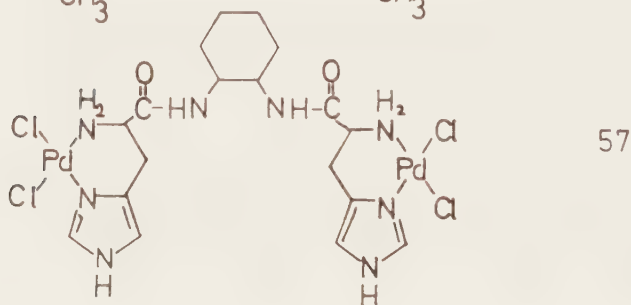
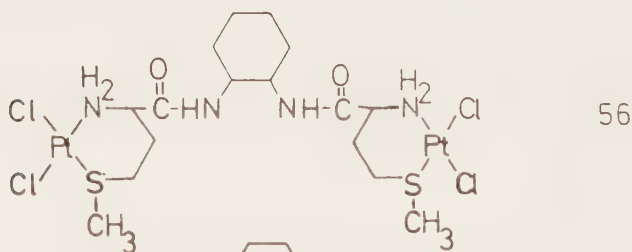
Die Darstellung der Komplexe 54 - 57 gelang über aktivierte Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Komplexe, die mit 1,2-Diaminocyclohexan umgesetzt wurden (siehe Reaktionsschema S. 28).

Im Falle der Komplexe 54 und 55 wurde der aktivierte Ester im Verhältnis 1 : 1 zu DACH eingesetzt. Das Ergebnis einer Molekulargewichtsbestimmung von Komplex 54 ließ auf die abgebildete binukleare Verbindung schließen.





Bei den Komplexen 56 und 57 wurde der aktivierte Ester der jeweiligen Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Komplexe im Verhältnis 2 : 1 zu DACH eingesetzt.



Möglicherweise zeigen Komplexe mit mehr als nur einer anti-tumoraktiven Gruppe höhere Wirksamkeit (50).

Die Löslichkeit des Komplexes 55 in Wasser ist sehr gut, die des Komplexes 54 mäßig. Beide Verbindungen könnten gute Antitumormittel sein. Die Verbindungen 56 und 57 sind nicht wasserlöslich.

2.4.2 IR - Spektren

Die genauen Daten der Infrarot-Absorptionen der Verbindungen 54 - 57 sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Das Verschwinden der Carboxylbande um 1710 cm^{-1} und das Erscheinen der Amid I und der Amid II - Bande, deuten auf eine gelungene Amidsynthese hin. Wie auch bei den Platin-Hormon-Komplexen beobachtet, ist die Metall-Chlor-Schwingung breit und von geringer Intensität.

Tabelle 14

Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) der Verbindungen 54 - 57 (in KBr)					
Nr.	ν (NH)	CH aliph.	Amid I	Amid II	ν (M-Cl)
54	3220 br, s 3100 sh	2930 s 2855 m	1655 s, br	1548 s, br	325 m, br
55	3320 vbr, s 3080 sh	2928 m 2845 w	1655 s	1533 m	315 w, br
56	3320 m 3200 s 3110 m	2923 s 2855 w	1665 s	1540 s	325 sh 310 w
57	3200 s 3110 sh	2920 m 2850 w	1653 s	1540 s	325 w, br

2.4.3 ^1H -NMR-Spektren

Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 54, 55 und 56 erfolgte in unterschiedlichen Lösungsmitteln. Bei Komplex 54 und 56, die in D_6 -DMSO und D_7 -DMF vermessen wurden, wird ein Resonanzsignal für das Amidproton bei ca. 8 ppm beobachtet. Die Protonen, der an das Platin koordinierten Aminogruppe, verursachen ein breites Signal zwischen 5,12 und 5,65 ppm. Die Glycin-Protonen werden bei Komplex 54 von einem breiten H_2O Peak überdeckt. Im Spektrum der Verbindung 55, die in D_2O vermessen wurde, können keine Amino-Protonen beobachtet werden. Die Resonanzsignale des Cyclohexangerüsts sind nicht aufgelöst und erscheinen als zwei breite Signale bei 1,7 und 1,2 ppm. Komplex 57 konnte in keinem der gebräuchlichen deuterierten Lösungsmittel in Lösung gebracht werden.

Tabelle 15

 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen 54 - 56

Nr.	CO-NH-	M-NH ₂	-CH ₂ -	Cyclohexan H
54*	8,06br	5,65 br	5,12	1,70 d,br 1,24
55**	-	-	3,87s 3,73s 3,54m	1,66 d,br 1,17
56***	8,26br	5,38br	1,88br 2,37br	1,68 d,br 1,29

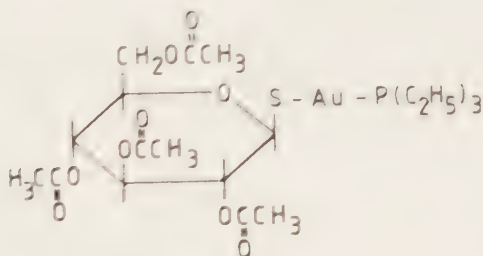
*) in D₆-DMSO vermessen**) in D₂O vermessen***) in D₇-DMF vermessen

2.9 Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäurekomplexe mit Aminomonosacchariden

Obergangsmetall-Komplexen mit Monosaccharidderivaten als Liganden wird in letzter Zeit wachsendes Interesse entgegengebracht (151-155). Kidani et al. beschreiben die Einführung von D-Gluconat als Abgangsgruppe in Pt(II)-DACH-Komplexe, um deren Wasserlöslichkeit zu erhöhen (137-140, 156,157). Kohlenhydratreste in Cytostatika senken deren Toxizität (158).

Zucker können in mehrfacher Weise als Liganden modifiziert werden. Die Hydroxylgruppen lassen sich durch koordinationsfähige, funktionelle Gruppen, z.B. $-NH_2$, $-PR_2$, $-SH$ ersetzen. Häufig werden auch die OH-Gruppen der Saccharide geschützt, um Reduktion des Metallions zu verhindern (151). Eine Reihe von stabilen Chelat-Komplexen mit Schiffbasen-Liganden aus Aminozuckern wurden eingehend untersucht (152,159).

Auranofin ist ein in der Medizin häufig verwandter Thioglucose-Gold(I)-Komplex (1).

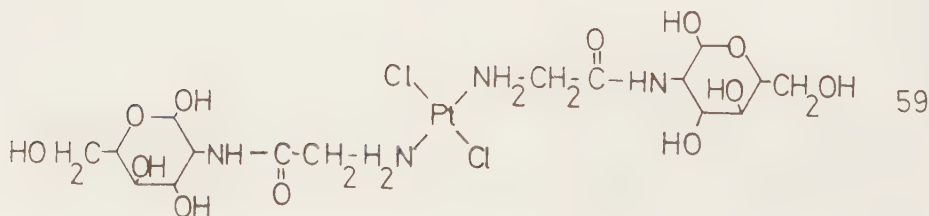
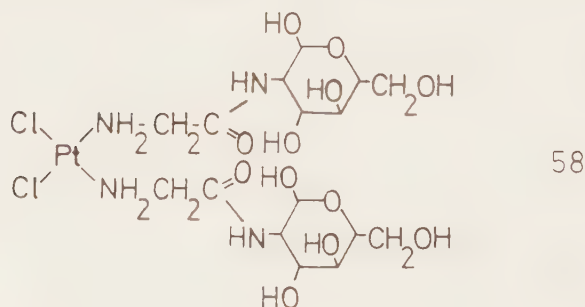


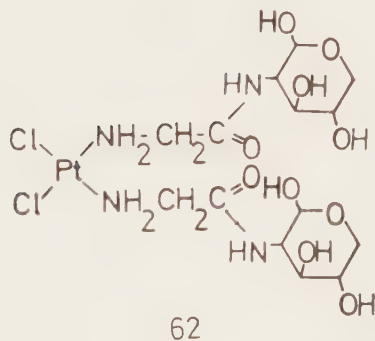
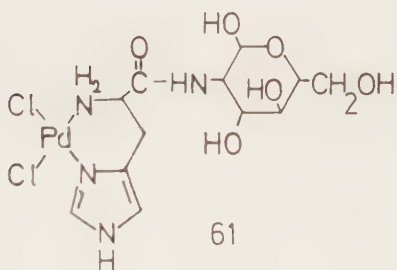
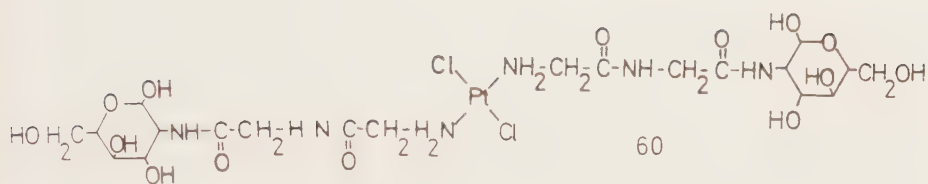
Aminomonosaccharide und deren Derivate stellen gute Komplex-Liganden dar (151,160-166), und einige Komplexe von Aminozuckern sind gegen experimentelle Tumormodelle wirksam (167).

2.5.1 Darstellung

In unserem Arbeitskreis wurden bereits Monosaccharide und O-Acetyl geschützte Aminomonosaccharide über die Carboxylfunktion von N-koordinierten Aminosäuren an Platin-Komplexe gebunden. Dabei wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCCD) als Kupplungsreagenz eingesetzt (151). Unter Verwendung des wasserlöslichen Carbodiimids N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) zur Aktivierung der Carboxylgruppe gelang die Umsetzung mit den ungeschützten Aminomonosacchariden Aminoglucose und Aminoxylose. Während der Reaktion wurde keine Reduktion des Platin(II) zu Platin(0) beobachtet. In wäßriger Lösung sind die Verbindungen jedoch nur begrenzte Zeit haltbar.

Folgende Verbindungen wurden dargestellt :





2.5.2 IR - Spektren

In Tabelle 16 sind charakteristische IR-Absorptionen der Verbindungen 58 - 62 zusammengefaßt.

Die Banden sind infolge von H-Brückenbindungen sehr breit und schlecht aufgelöst. Auf Grund der IR-Spektren ist keine Unterscheidung zwischen den beiden Strukturisomeren (cis, trans) möglich. Dies stimmt mit den Beobachtungen bei Platin(II)-Komplexen von geschützten Aminozuckern (151) und von cyclischen Aminen (168-170) überein. Die in den Komplexen 58 und 61 auftretenden schwachen Banden bei 1735 cm^{-1} könnten von geringen Mengen offenkettiger Zuckerliganden herrühren.

Tabelle 16

Charakteristische IR-Absorptionen (cm^{-1}) der Verbindungen 58 - 62 (in KBr)							
Nr.	ν OH	ν (NH)	CH aliph.	ν (C=O)	Amid I	Amid II	ν (M-Cl)
<u>58</u>	3425s	3250sh 3130sh	2930m	1735w	1660s	1550s	315w,br
<u>59</u>	3360vbr	3280sh	2930m		1650s	1555s	330w
<u>60</u>	3350s vbr	3100sh	2920m		1653s	1540s	325vw
<u>61</u>	3400s	3250s 3130sh	2920m	1735m	1660s	1540s	320w,br
<u>62</u>	3400s	3230s 3130sh	2920w		1630s	1550s	320m

2.6. Das Verhalten von elementarem Platin in wäßrigen Aminosäurelösungen in Gegenwart von Sauerstoff

Im Hinblick auf die weite Verwendung von Platin als Katalysator und in der Schmuckindustrie, sowie wegen der cytotoxischen Eigenschaften von Platinverbindungen interessierte uns, ob fein verteiltes metallisches Platin mit α -Aminosäuren oder Peptiden in Gegenwart von Luft-sauerstoff in Lösung gebracht werden kann.

Im Tierversuch wurde nach Inhalation von metallischem Platin dessen Verteilung im Organismus untersucht (171,172). Das Ergebnis läßt auf die Bildung löslicher Platinverbindungen schließen, die bevorzugt über die Niere ausgeschieden werden, da dort die höchste Konzentration gemessen wurde.

Die Oxidation von metallischem Gold in Gegenwart von α -Aminosäuren und Sauerstoff zu löslichen Gold(I)-Komplexen wurde von Brown et al. beschrieben (173,174).

2.6.1. Ergebnisse und Diskussion

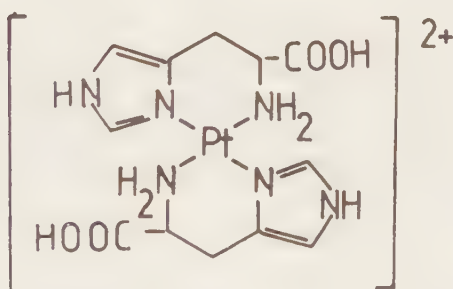
Wäßrige Lösungen verschiedener α -Aminosäuren und Peptide (Glycin, Glycylglycin, Glycylglycylglycin, Alanin, Phenylalanin, Histidin, Histidylglycin, Histidylalanin, Cystein, Penicillamin, Methionin) wurden mit jeweils ca. 30 mg Platinpulver unter O_2 -Atmosphäre 3 Wochen gerührt. Der Gehalt an Platin in der Lösung wurde durch Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt.

Von den eingesetzten α -Aminosäuren und Peptiden entsteht bei fünf verschiedenen Proben (im pH-Bereich 7 - 10) mit Histidin eine gelbe Lösung, die 20 - 70 μ g Platin pro ml enthält.

Mit Histidylglycin und Histidylalanin wurden etwas geringere Platinkonzentrationen gemessen. Bei allen anderen liegt die gemessene Pt-Konzentration nicht wesentlich über dem Blindwert.

Ähnliche Konzentrationen an löslichen Goldverbindungen wurden unter ähnlichen Bedingungen mit metallischem Gold und schwefelhaltigen α -Aminosäuren festgestellt. Es ist bekannt, daß Gold (I) besonders stabile Komplexe mit schwefelhaltigen Liganden bildet.

Von Volshtein et al. wurden verschiedene Platin(II)-Komplexe mit Histidin als ein- oder zweizähnigem Ligand beschrieben (175-178). Vermutlich bildet sich bei unseren Versuchen ein kationischer Chelatkomplex.



Nach diesen Beobachtungen erscheint es möglich, daß metallisches Platin als Histidin- oder Histidin-Peptid-Komplex im Organismus aufgenommen und zu verschiedenen Organen transportiert werden kann. Ähnlich wie mit metallischem Gold (173) erscheint auch die Aufnahme von Platin durch die Haut möglich.

3. Experimenteller Teil

3.1. Arbeitsmethodik, physikalische Messungen und Ausgangsverbindungen

Alle empfindlichen Reaktionen in organischen Lösungsmitteln wurden in Zentrifugenschlenks unter Stickstoff als Schutzgas ausgeführt.

Die organischen Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden absolutiert und stickstoffgesättigt. Das Trocknen der Produkte erfolgte im Ölpumpenvakuum über P_2O_5 . Die Ausbeuten sind nicht optimiert.

Physikalische Messungen wurden mit folgenden Geräten durchgeführt:

IR - Spektren: Perkin-Elmer-Infrared-Spektrophotometer 297 (für Übersichtsmessungen im Bereich $4000 - 600\text{ cm}^{-1}$)
Perkin-Elmer-IR-Doppelstrahlphotometer 325

NMR - Spektren: Jeol FX 90

Elementaranalysen: C,H,N,S - Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für anorganische Chemie der Universität München ausgeführt.

Die Platin-Gehalte wurden durch Atomabsorptionsspektroskopie mit den Perkin-Elmer-Geräten Zeeman 3030B und 1100B bestimmt.

Zersetzungspunkte: Meltemp, Fa. Laboratory Devices als Zersetzungspunkt wurde die erste Farbveränderung gewertet.

Die in vitro pharmakologischen Tests wurden bei Herrn Prof. Dr. H. Schöninger an der Universität Regensburg durchgeführt. Die in vivo pharmakologischen Tests wurden von der Knoll AG, Ludwigshafen, vorgenommen.

Die Ausgangsverbindungen Na_2PdCl_4 und K_2PtCl_4 stammen von der Firma Degussa und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Aminosäuren und Peptide wurden von den Firmen Fluka, Merck, Serva, Sigma und Ega bezogen. Die Hormone Estron, Estradiol, Prednison, Prednisolon und Testosteron wurden von der Firma Fluka bezogen.

Die Darstellung der Ausgangskomplexe ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Verbindung	Literatur
$\text{trans-Cl}_2\text{PdGly}_2$	63
$\text{trans-Cl}_2\text{PdL-Leu}_2$	63
$\text{cis-Cl}_2\text{PdL-His}$	63
$\text{trans-Cl}_2\text{Pd}(\text{GlyglyOt-Bu})_2$	63
$\text{trans-Cl}_2\text{Pd}(\text{Gly-L-PheOEt})_2$	63
Cl_2PtMeth	182,183
$\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COC1})_2$	117

cis - Dichlorobis(glycin)platin(II)

Die Darstellung dieser Ausgangssubstanz gelang durch definierte Reaktionsbedingungen in regelmäßig guten Ausbeuten. Diese konnten mit den veröffentlichten Methoden nicht erzielt werden (179,180).

Zu einer Mischung von K_2PtCl_4 (4,8 g, 115 mmol) und Glycin (9 g, 120 mmol) in 22 ml Wasser wird KOH (6,7 g, 120 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Die Lösung wird 6 Stunden im Ölbad bei 90°C erwärmt und über Nacht bei 70°C gehalten.

Die Farbe der Lösung hat sich während der Reaktion von rot nach farblos geändert. Nach dem Abkühlen wird konzentrierte HCl bis pH 3,5 zugetropft. Der dabei ausfallende Niederschlag von $\text{H}_2\text{Pt}(\text{Gly})_4$ wird abfiltriert, mit kaltem Eiswasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 5,44 g, 94,5 %

Die Umwandlung zum cis-Platin(II)bis(glycinat)-Chelatkomplex gelingt durch zweistündiges Erhitzen einer Suspension des obigen Komplexes in ca. 15 ml Wasser bei 90-95°C Badtemperatur. Bei niedrigerer Temperatur (80°C) bildet sich der cyclische Chelatkomplex nicht und bei höherer Temperatur (105°C) wird Isomerisierung und Zersetzung beobachtet.

Der erhaltene Bis-Chelatkomplex wird abgenutscht und gut mit Wasser gewaschen. Man erhält ihn in einer Ausbeute von 87 %.

Die Reaktion zum gewünschten Produkt gelingt quantitativ durch zweistündiges Rühren des Bis-Chelatkomplexes mit ca. 5 ml konzentrierter HCl bei Raumtemperatur. Die Farbe der Suspension ändert sich dabei von farblos nach gelb. Überschüssige HCl wird im Vakuum abgezogen. Die spektroskopischen Daten des Produkts sind identisch mit den früher berichteten (181).

3.2. Darstellung der Dipeptidester-Palladium(II)-Komplexe

Beispiel: trans - Dichlorobis(L-leucylglycinethylester)
palladium (II)

Zu einer Mischung von 1 mmol (0,44 g) trans - Dichlorobis (L-leucin)palladium(II) und 2,2 mmol (0,42 g) EDC in 10 ml absolutem Methylenchlorid tropft man langsam eine Lösung von 2 mmol (0,21 g) Glycinethylester in absolutem Methylenchlorid.

Nach eintägigem Rühren erhält man eine intensiv gelbe Lösung. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der gelbe Rückstand in Wasser aufgenommen. Das Produkt wird ca. 5 Mal mit Wasser gewaschen, abgenutscht und im Vakuum getrocknet.

Auf analoge Weise wurden die Komplexe trans - Dichlorobis (glycyl-L-phenylalaninethylester)palladium(II), trans-Dichlorobis(L-leucyl-L-leucinethylester)palladium(II) und trans-Dichlorobis(L-leucyl-L-phenylalaninethylester)palladium(II) erhalten.

Beispiel: cis - Dichloro(L-histidyl-L-leucinethylester)
palladium (II)

1 mmol (0,33 g) cis - Dichloro(histidin)palladium(II) und 1,1 mmol (0,21g) EDC werden in einer Mischung aus absolutem Methylenchlorid und absolutem DMF gelöst. Dazu wird langsam bei Raumtemperatur eine Lösung von 1 mmol (0,16 g) L-Leucinethylester getropft. Nach eintägigem Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach ca. fünfmal Waschen wird das Produkt abgenutscht und im Vakuum getrocknet.

Auf analoge Weise wurden die Komplexe cis - Dichloro (L-histidylglycinethylester)palladium(II) und cis - Dichloro(L-histidyl-L-phenylalaninethylester)palladium(II) erhalten.

Tabelle 17

Analytische Daten der Palladium (II) - Dipeptidesterkomplexe 1 - 7

Nr. Verbindung	Summenformel (Molmasse)	Analyse ber./gef. (%) C H N	Farbe	Zers.pkt. (°C)	Ausbeute (%)
1 <u>trans-PdCl₂(Gly-L-PheOEt)₂</u>	C ₂₆ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ Pd (677,9)	8,27 8,18	gelb	108	33
2 <u>trans-PdCl₂(L-Leu-GlyOEt)₂</u> x 2 H ₂ O	C ₂₀ H ₄₄ Cl ₂ N ₄ O ₈ Pd (645,8)	6,86 6,55	gelb	108	48,5
3 <u>trans-PdCl₂(L-Leu-L-LeuOEt)₂</u> x 1 H ₂ O	C ₂₈ H ₅₈ Cl ₂ N ₄ O ₇ Pd (740,1)	7,89 7,86	gelb	76	33
4 <u>trans-PdCl₂(L-Leu-L-PheOEt)₂</u>	C ₃₄ H ₅₂ Cl ₂ N ₄ O ₆ Pd (790,1)	6,63 6,57	gelb	87	60,8
5 <u>cis-PdCl₂(His-GlyOEt)</u>	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃ Pd (417,6)	3,86 4,26	haut- farben	243	42
6 <u>cis-PdCl₂(His-L-LeuOEt)</u>	C ₁₄ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₃ Pd (465,7)	5,19 5,49	haut- farben	199	25
7 <u>cis-PdCl₂(His-L-PheOEt)</u>	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ Pd (507,7)	11,04 11,10	haut- farben	195	

3.3. Abspaltung der Dipeptidester mit NaBH_4

Man suspendiert 0,3 g (0,32 mmol) trans - Dichlorobis(L-leucyl-L-phenylalanin-tert.butylester)palladium(II) in 20 ml einer Ethanol-Wasser-Mischung und setzt unter Rühren 50 mg (1,1 mmol) NaBH_4 zu. Nach einigen Minuten entsteht ein schwarzer Niederschlag, der sich nach kurzer Zeit zusammenballt. Der Niederschlag wird durch Filtrieren oder Zentrifugieren von der farblosen Lösung getrennt. Zur Entfernung der Borsäure läßt man das Filtrat über einen Bor-spezifischen Ionenaustauscher laufen. Das Eluat wird bis zur Trockene eingeeengt und man erhält den Dipeptidester.

3.4. Darstellung der Bis(dipeptidester)palladium(II) - Komplexe

Zu einer Lösung von 0,2 mmol (0,11 g) trans - Dichlorobis(glycylglycin-tert.butylester)palladium(II) in 10 ml Methylenchlorid werden langsam 0,4 mmol (0,04 g) Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid getropft. Die Lösung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Farbe von tiefgelb nach hellgelb ändert. Nun zieht man das Lösungsmittel ab und nimmt den Feststoff in Wasser auf. Nach wiederholtem Waschen wird das Produkt abgenutscht und im Vakuum getrocknet.

Analog wurde trans - Bis(glycylphenylalaninethylester)palladium (II) erhalten.

3.5. Darstellung der Dichlorobis(tripeptid)platin(II) - Komplexe

Der Syntheseweg ist analog der Vorschrift von Mogilevkina et al. (83) für die Herstellung von cis- und trans-Dichlorobis(glycylalanin)platin(II).

3.5.1. Cis - Dichlorobis(glycylglycylglycin)platin(II)

2 mmol (0,83 g) K_2PtCl_4 werden mit 4 mmol Glycylglycylglycin in 4 mmol KOH - Lösung bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Dabei ändert sich die Farbe der Lösung von rot nach orange. Am Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur entfernt. Den Rückstand nimmt man in 4,5 ml 1 N Salzsäure auf und engt erneut bis zur Trockene ein. Das Produkt wird nun in 4 ml DMF gelöst und von Verunreinigungen abfiltriert. Beim Eintropfen der orangen Lösung in eine 1 : 1 Mischung aus Aceton / Ether fällt das Produkt als helloranger Niederschlag aus. Das Umfällen wird noch einige Male wiederholt, der Niederschlag abzentrifugiert, mit Ether mehrere Male gewaschen und gut im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet.

Die Darstellung des cis-Dichlorobis(glycylglycin)platin(II)-Komplexes erfolgte analog.

3.5.2. Trans - Dichlorobis(glycylglycylglycin)platin(II)

1 mmol (0,42 g) K_2PtCl_4 wird mit 4 mmol (0,76 g) Glycylglycylglycin in 10 ml 0,25 N NaOH (4 mmol) im Wasserbad bei 60°C 40 Minuten gerührt. Dabei ändert sich die Farbe der Lösung von tiefrot über gelb nach fast farblos. Nun wird die Lösung im Eisbad gekühlt und mit 2,5 ml konz. Salzsäure versetzt. Anschließend wird die Lösung 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich schon nach einem Tag ein hellgelber Niederschlag bildet, der nach 3 Tagen abgenutscht und mit 2 N Salzsäure, Ethanol und Ether gewaschen wird. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

Die Darstellung des trans-Dichlorobis(glycylglycin)platin(II)-Komplexes erfolgte analog.

3.6. Darstellung der Bis(tripeptid)platin(II)-Komplexe

Die Umsetzungen zu den Bischelat- Komplexen erfolgten analog zu der Vorschrift von M. F. Mogilevkina et al. für Glycylglycin - Chelate von Platin(II)-Komplexen (77).

3.6.1. Trans - Bis(glycylglycylglycin)platin(II)

Eine Lösung von 0,33 mmol (0,215 g) trans - Dichlorobis(glycylglycylglycin)platin(II) in 1,33 ml 0,5 N KOH (0,66 mmol) wird auf dem Wasserbad 3,5 Stunden bei 70°C gerührt. Dabei beginnt ein weißer Niederschlag auszufallen, der nach weiteren 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur abgenutscht wird. Das Produkt wird mit Wasser, Alkohol und Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

3.6.2. Trans - Bis(glycylglycylglycinato)platin(II)- dinatriumsalz

0,26 mmol (0,17 g) trans - Dichlorobis(glycylglycylglycin)platin(II) werden mit 10,4 ml 0,1 N NaOH (1,04 mmol) im Wasserbad bei 60°C 8 Stunden erwärmt. Die abgekühlte Lösung wird in Aceton getropft, wobei das Produkt als weißer Niederschlag ausfällt.

Das Produkt wird abgenutscht, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Tabelle 18

Analytische Daten der dargestellten Verbindungen 8 - 13

Nr.	Verbindung	Summenformel (Molmasse)	Analyse ber. /gef. (%) C H N	Farbe	Zers.pkt. (°C)	Ausbeute (%)
<u>8</u>	trans-Pd(Gly-GlyOtBu) ₂	C ₁₆ H ₃₀ N ₄ O ₆ Pd (480,9)	39,96 6,29 11,65 39,70 6,39 10,41	hell- gelb	176	41,5
<u>9</u>	trans-Pd(Gly-L-PheOEt) ₂	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₆ Pd (605,0)	51,61 5,66 9,26 51,28 5,68 8,37	hell- gelb	110	25
<u>10</u>	cis-PtCl ₂ (Glyglygly) ₂ x 1,5 H ₂ O	C ₁₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₆ O ₉ ,5Pt (671,3)	21,47 3,75 12,52 22,06 4,05 12,19	haut- farben	190	77,5
<u>11</u>	trans-PtCl ₂ (Glyglygly) ₂	C ₁₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O ₈ Pt (644,3)	22,37 3,44 13,04 21,91 3,90 12,96	haut- farben	198	34
<u>12</u>	trans-Pt(Glyglygly) ₂ x 2 H ₂ O	C ₁₂ H ₂₄ N ₆ O ₁₀ Pt (607,5)	23,73 3,98 13,84 23,82 3,69 13,61	farb- los	206	21
<u>13</u>	trans-Pt(Glyglygly) ₂ Na ₂ x 6 H ₂ O	C ₁₂ H ₃₀ Na ₂ N ₆ O ₁₄ Pt (723,5)	19,90 4,18 11,60 19,87 3,71 11,49	farb- los	283	50

3.7 Darstellung der Amino-Estrone- und Estradiol- Derivate

3.7.1 Carbaminsäure-2-bromoethyl-1,1-dimethylethylester

2-Bromethylaminhydrobromid (14,35 g, 0,07 mol) wurde in 2 g Portionen aufgeteilt. In Abständen von 5 min. wurde jede mit 10 ml kalter 1 m KOH neutralisiert und im Eisbad zu einer vorgekühlten Lösung von di-tert.-butyldicarbonat (12,9 g, 0,06 mol) in THF (60 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 100 ml Hexan zugefügt, die organische Phase abgetrennt und 3 mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde sie konzentriert und über eine Säule mit SiO₂ (Merck, 35-70 mesh, 60 g) gereinigt. Als Eluent wurde 10% Essigester / Hexan verwendet.

Ausbeute: 12,01 g; 91 % Schmelzpunkt: 27°C; Lit: Öl (184)

Summenformel: C₇H₁₄BrNO₂ Molmasse: 224,1

Die Verbindung zersetzt sich bei Raumtemperatur langsam, bei -10°C ist sie jedoch mehrere Monate haltbar.

3.7.2 Estra-1,3,5(10)trien-17-ol-3(2-ethoxycarbaminsäure-1,1-dimethylethylester)

Natriumhydrid in Öl-Suspension (380 mg, 55 - 60 %) wurde portionsweise unter Stickstoff zu einer Lösung von Estradiol (2,17 g, 8 mmol) in DMF (20 ml) - THF (5 ml) gegeben.

Die Mischung wird gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist. Anschließend wird $(n\text{ Bu})_4\text{NI}$ (150 mg) und tropfenweise eine Lösung des Carbaminsäurederivats (2,8 g, 0,012 mol) in DMF (5 ml) zugegeben. Die Mischung wird 3 Tage gerührt und anschließend in 350 ml Wasser gegossen. Das Produkt wird daraus mit Essigester extrahiert (2 x 150 ml), die organische Phase noch einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und auf ein Volumen von 50 ml konzentriert.

Neutrales Al_2O_3 (Fluka, 20 g) wird zugefügt, die Mischung gut geschüttelt und das Lösungsmittel evaporiert. Der nun erhaltene Feststoff wird als obere Füllung einer zuvor bereiteten Säule aus neutralem Al_2O_3 (30 g) in Hexan verwendet. Das Öl in dem sich das Natriumhydrid befand, wird mit Hexan eluiert, das Produkt mit 25 % Essigester / Hexan.

Ausbeute: 2,3 g; 69,6 % Schmelzpunkt: 144 - 145 °C

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ Molmasse: 415,58

3.7.3 Estra-1,3,5(10)trien-17-ol-3(2-aminoethoxy) hydrochlorid

Das oben beschriebene Estradiolderivat (2,22 g, 5,35 mmol) wird in einer Lösung von trockenem HCl in Methanol (6 % , 20 ml) gelöst. Nach 3 Stunden werden 50 ml Ether zugegeben und das gewünschte Hydrochlorid abfiltriert und mit Ether gewaschen. Umkristallisieren aus Ethanol / Ether.

Ausbeute: 1,8 g, 98 % Schmelzpunkt: 269 - 271 °C

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2$ Molmasse: 351,92

3.7.4 Estra-1,3,5(10)trien-17-one-3(2-ethoxycarbaminsäure-1,1-dimethylethylester)

Dieses Estronderivat wurde nach der gleichen Methode wie das analoge Estradiolderivat synthetisiert und in einer Ausbeute von 67 % erhalten. Umkristallisieren aus Methylenchlorid / Hexan.

Ausbeute: 67 %

Schmelzpunkt: 98 - 100 °C

Summenformel: $C_{25}H_{35}NO_4$

Molmasse: 413,56

3.7.5 Estra-1,3,5(10)trien-17-one-3(2-aminoethoxy)hydrochlorid

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgte ebenfalls analog zu der beim Estradiolderivat beschriebenen Methode.

Schmelzpunkt: 238 - 241°C

Summenformel: $C_{20}H_{28}ClNO_2$

Molmasse: 349,90

3.7.6 Estra-1,3,5(10)-17-one-3-tert.butyldimethylsilylether

Die Silylierung des Estrons erfolgte nach bekannten Methoden (185). Eine Mischung von Estron (1,6 g, 6 mmol) und Imidazol (1,38 g, 20 mmol) wurden in 25 ml absolutem DMF bei 0°C gerührt und dazu tert.Butyldimethylsilylchlorid (1,35 g, 9 mmol) gegeben. Nach 2 Stunden bei 0°C bildet sich ein weißer Niederschlag, der noch 2 weitere Tage bei Raumtemperatur gerührt wird. Dann wird die Suspension in eine Lösung von 0,2 g K₂CO₃ in 200 ml Wasser geschüttet. Das erhaltene Produkt wird abgenutscht und mit wenig destilliertem Wasser nachgewaschen. Umkristallisieren aus Ethanol.

Schmelzpunkt: 173°C Lit(186): 172-173°C Lit(185): 154-156°C

Summenformel: C₂₄H₃₆O₂Si

Molmasse: 384,64

3.7.7 Estra-1,3,5(10)trien-3-tert.butyldimethylsilylether- -17α-cyanid-17β-trimethylsilylether

Nach gutem Trocknen des in Position 3 silylierten Estrons (2,3 g, 6 mmol) wurden 8 ml absoluter Ether, eine Spatelspitze ZnI₂ (25 mg) und Trimethylsilylcyanid (2 g, 20 mmol, 2,7 ml) unter Stickstoff zugegeben. Die Ausgangssubstanzen lösen sich und nach ca. 10 Minuten bildet sich eine gelblich trübe Lösung.

Überschüssiges Reagenz kann im Vakuum entfernt werden und der Rückstand wird mit kaltem Ethanol versetzt und filtriert.

Ausbeute: 2,55 g, 91 %

Schmelzpunkt: 116°C

Summenformel: C₂₈H₄₅NO₂Si₂

Molmasse: 483,85

3.7.8 Estra-1,3,5(10)trien-17 α -aminomethyl-17 β -ol-3-tert.
butyldimethylsilylether

Das nach obiger Synthesevorschrift erhaltene Cyanid (3,5 g, 7,5 mmol) in ca. 100 ml absolutem Ether wird langsam zu einer Suspension von LiAlH_4 (2 g, 52 mmol) in ca. 200 ml absolutem Ether getropft und anschließend 2 Stunden unter Rückfluß gekocht.

Nach dem Abkühlen wird überschüssiges LiAlH_4 durch langsames Zutropfen von kaltem Wasser zerstört. Die Zugabe von ca. 40 ml 10 % Natronlauge führt zur Bildung eines weißen flockigen Niederschlags. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit ca. 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden noch einmal mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und evaporiert. Die Rohausbeute an Amin beträgt 3,0 g, 97 %. Aus Hexan wird umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g, 77 % Schmelzpunkt: 177 - 179 °C

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{Si}$ Molmasse: 415,69

3.7.9 Estra-1,3,5(10)trien-17 α -aminomethyl-3,17 β diol

Die Abspaltung der Silylschutzgruppe von obig beschriebenem Estradiolderivat (0,83 g, 2 mmol) gelingt durch Lösen in trockenem THF (ca. 5 ml), Kühlen und langsamem Zutropfen einer Lösung von $(n\text{-Bu})_4\text{NF}$ (1,05 g, 4,03 mmol) in 5 ml THF. Die Mischung wird 4 Stunden bei 0°C gerührt. Nach Zentrifugieren wird das überstehende THF abpipettiert und der kristalline Feststoff noch dreimal mit THF und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Abnutschen wird das Produkt im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,515 g, 85,4 % Schmelzpunkt: 254 - 256°C

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ Molmasse: 301,43

3.7.10 Estra-1,3,5(10)trien-17 β -amin-3-ol

Estren (1,35 g, 5 mmol), Natriumacetat (990 mg) und Hydroxylamin-hydrochlorid (660 mg) werden 6 Stunden in ca. 60 ml Ethanol unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen werden ca. 50 ml Wasser zugegeben und der entstehende Niederschlag, das Oxim filtriert und getrocknet.

Ausbeute: 1,2 g, 84 %

Schmelzpunkt: 255 - 256°C

Lit.(113): 231 - 232°C

Das Oxim (720 mg, 2,49 mmol) wird in heißem Propanol (30 ml) gelöst (Ölbadtemperatur ca. 100°C). Elementares Natrium (1,4 g, 60 mmol) wird portionsweise innerhalb von ca. 30 Minuten zugegeben. Nachdem alles Natrium in Lösung gegangen ist, wird das Lösungsmittel evaporiert. Der Rückstand wird in 40 ml Wasser aufgenommen, 400 mg Ammoniumchlorid zugegeben und die Lösung viermal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird diese konzentriert und das Produkt aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 380 mg, 55 %

Schmelzpunkt: 233 - 234°C

Lit (113) : 223 - 226°C

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$

Molmasse: 471,40

3.2 Darstellung der Platin(II)- und Palladium(II)- Aminosäure-Hormon-Amid-Komplexe

Allgemeine Synthesevorschrift:

1 mmol des $\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{AS})_2$ Komplexes wird in ca 10 ml absolutem DMF gelöst und auf -10°C abgekühlt. 2 mmol (0,23 g) NHS und nach kurzer Zeit 2,2 mmol (0,41 g) EDC werden portionsweise zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei -10°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene gelbe Lösung des aktivierten Esters wird filtriert und zu einer Mischung von 2 mmol Hormon und 2 mmol NEt_3 (4 mmol werden benötigt wenn das Hormon als Hydrochlorid vorliegt) in 10 ml trockenem DMF bei 0°C getropft. Die Reaktionsmischung rührt man 4 Stunden bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum bei 35°C Badtemperatur evaporiert, der Rückstand mit Wasser behandelt und zentrifugiert. Die überstehende Wasserphase wird abpipettiert und das Waschen ca. fünfmal wiederholt. Zuletzt wird das Produkt in Methanol gerührt, das Pulver abgenutscht und mit Methanol nachgewaschen. Das Trocknen erfolgt im Vakuum bei ca. 40°C .

Setzt man cis- $\text{Cl}_2\text{PdHistidin}$ als Ausgangskomplex ein, so benötigt man nur äquimolare Mengen des Hormons, da nur eine Säuregruppe zur Amidbildung vorhanden ist.

Tabelle 19

Analytische Daten der dargestellten Verbindungen 19 - 41

Nr.	Summenformel	Molmasse	Analyse ber. (%) C H N	Farbe	Zers.pkt. (°C)	Ausbeute (%)
<u>19</u>	$C_{44}H_{64}Cl_2N_4O_6Pt$ x 2 H ₂ O	1047,1	50,47 6,55 5,35 50,86 6,60 5,53	hell- gelb	161	95,0
<u>20</u>	$C_{44}H_{64}Cl_2N_4O_6Pt$ x 2 H ₂ O	1947,1	50,47 6,54 5,34 50,71 6,46 5,49	gelb	222	
<u>21</u>	$C_{44}H_{60}Cl_2N_4O_6Pt$ x 1 H ₂ O	1025,0	51,56 6,10 5,47 51,28 6,21 5,72	hell- gelb	156	90,6
<u>22</u>	$C_{54}H_{88}Cl_2N_4O_6PtSi_2$ x 1 H ₂ O	1229,5	52,75 7,38 4,56 52,95 7,88 4,83	hell- gelb	212	82,8
<u>23</u>	$C_{54}H_{88}Cl_2N_4O_6PtSi_2$	1211,5	53,54 7,32 4,62 53,83 7,48 4,60	hell- gelb	235	56,0
<u>24</u>	$C_{42}H_{60}Cl_2N_4O_6Pt$ x 1 H ₂ O	1001,0	50,40 6,24 5,60 50,52 6,39 5,76	hell- gelb	214	83,0
<u>25</u>	$C_{42}H_{60}Cl_2N_4O_6Pt$	982,9	51,32 6,15 5,70 51,55 6,65 5,74	hell- gelb	212	

Nr.	Summenformel	Molmasse	Analyse ber./gef. (%)	Farbe	Zers.pkt. (°C)	Ausbeute (%)
			C H N			
<u>26</u>	$C_{40}H_{56}Cl_2N_4O_4Pt$	922,9	52,06 6,12 6,07 52,21 6,84 6,25	hell- gelb	212	91,5
<u>27</u>	$C_{40}H_{56}Cl_2N_4O_4Pt$	922,9	52,06 6,12 6,07 52,14 6,30 6,01	gelb	224	
<u>28</u>	$C_{48}H_{66}Cl_2N_6O_8Pt$ x 2 H ₂ O	1157,2	49,80 6,10 7,26 48,97 5,89 7,76	creme	173	52,7
<u>29</u>	$C_{58}H_{94}Cl_2N_6O_8PtSi_2$ x H ₂ O	1343,6	51,85 7,20 6,25 51,52 7,50 6,44	creme	200	38,3
<u>30</u>	$C_{46}H_{66}Cl_2N_6O_8Pt$ x 3 H ₂ O	1151,1	48,00 6,30 7,30 48,23 6,06 7,51	creme	204	74,0
<u>31</u>	$C_{52}H_{76}Cl_2N_8O_{10}Pt$ x 1 H ₂ O	1257,2	49,68 6,25 8,91 48,88 5,65 9,31	creme	179	44,4
<u>32</u>	$C_{52}H_{72}Cl_2N_8O_{10}Pt$ x 2 H ₂ O	1271,2	49,13 6,03 8,81 48,39 5,92 9,19	creme	178	48,6
<u>33</u>	$C_{62}H_{100}Cl_2N_8O_{10}PtSi_2$	1439,7	51,72 7,00 7,78 51,88 7,41 7,72	creme	200	37,3

Nr.	Summenformel	Molmasse	Analyse ber./gef. (%) C H N	Farbe	Zers.pkt. (°C)	Ausbeute (%)
<u>34</u>	$C_{50}H_{72}Cl_2N_8O_{10}Pt$ x H_2O	1229,2	48,86 6,07 9,12 48,99 6,28 9,29	creme	202	68,0
<u>35</u>	$C_{50}H_{72}Cl_2N_8O_{10}Pt$	1211,1	49,58 5,99 9,25 49,32 6,41 9,07	creme	212	96,0
<u>36</u>	$C_{48}H_{68}Cl_2N_8O_8Pt$ x H_2O	1169,1	49,31 6,04 9,58 48,92 6,01 9,95	creme	218	46,7
<u>37</u>	$C_{26}H_{36}Cl_2N_4O_3Pd$	629,9	49,58 5,76 8,90 49,70 6,24 9,15	hell- gelb	242	78,1
<u>38</u>	$C_{26}H_{34}Cl_2N_4O_3Pd$	627,9	49,74 5,46 8,92 50,53 5,99 9,25	hell- gelb	246	81,5
<u>39</u>	$C_{31}H_{48}Cl_2N_4O_3PdSi$	730,1	51,00 6,63 7,67 50,77 7,12 7,77	hell- gelb	235	38,0
<u>40</u>	$C_{25}H_{34}Cl_2N_4O_3Pd$ x 0,5 H_2O	624,9	48,05 5,64 8,97 47,72 5,83 9,16	hell- gelb	242	86,8
<u>41</u>	$C_{24}H_{32}Cl_2N_4O_2Pd$ x 2 H_2O	621,9	46,35 5,84 9,01 46,59 6,19 9,38	hell- gelb	265	42,7

3.9 Darstellung der Platin(II)- und Palladium(II)- Aminosäure-Hormon-Ester-Komplexe

Methode A: Estersynthese aus Säurechlorid und Steroidalkohol

Die Komplexe 42, 43, 45 und 49 wurden nach dieser Methode erhalten. Zur Darstellung der Monoester-Komplexe genügt es das Hormon äquimolar zum Säurechlorid-Komplex einzusetzen. Bei dem dargestellten trans-Diester-Komplex 43 wurde Estron in doppelter Molmenge eingesetzt.

Allgemeine Synthesevorschrift:

1 mmol des sehr hydrolyseempfindlichen Säurechlorid-Komplexes wird im ausgeheizten Zentrifugenschlenk unter N_2 in 10 ml absolutem Methylenchlorid suspendiert. 1 mmol des jeweiligen Hormons wird zugegeben und die Mischung auf $0^\circ C$ im Eisbad gekühlt. Nun wird ein Überschuß von absolutem Triethylamin zugegeben. Nach Rühren über Nacht im allmählich auf Raumtemperatur ansteigenden Bad, liegt eine fast klare gelbe Lösung vor. Läßt man diese noch einige Tage bei Raumtemperatur, so beobachtet man eine Farbvertiefung.

Zur Aufarbeitung nach dem 5. Tag werden 10 ml Methylenchlorid zugesetzt und je zweimal mit 0,1 n HCl/10% NaCl und 10% NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Zur Phasentrennung wird zentrifugiert.

Bei Prednison als Alkoholkomponente, Komplex 45, bildete sich beim Zentrifugieren eine tablettenförmige ockergelbe Interphase aus, die isoliert werden konnte.

Die Reinigung des Komplexes 45 erfolgte durch Rühren in ca. 50 ml Wasser, Zentrifugieren und Abpipettieren des Waschwassers, kurzes Trocknen und anschließendes Rühren in ca. 10 ml Ethanol.

Komplex 45 ist mäßig löslich in Aceton, kaum löslich in Ethanol, Methylenchlorid und unlöslich in Wasser.

Kann keine Interphase isoliert werden, so wird die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Die Reinigung von Komplex 42 erfolgte durch wiederholte Elution mit Essigester und 25 ml 0,02 n HCl. Der hellgelbe Rückstand wurde bei 50°C im Ölpumpenvakuum getrocknet. Komplex 42 ist löslich in Methylenchlorid, Chloroform und Ethanol, unlöslich in Wasser und Essigester.

Die Reinigung von Komplex 43 erfolgte durch zweimaliges Rühren mit ca. 20 ml Wasser und Ethanol. Komplex 43 ist löslich in Methylenchlorid, Chloroform, unlöslich in Wasser, Ethanol und Aceton.

Komplex 49 wurde ebenfalls als Interphase isoliert. Die Reinigung erfolgte mit Wasser und viermal mit ca. 5 ml Ethanol. Komplex 49 ist mäßig löslich in Aceton, kaum löslich in Ethanol, Methylenchlorid und unlöslich in Wasser.

Die Reinheitskontrolle der obigen Komplexe erfolgte durch Dünnschichtchromatographie auf SiO_2 - beschichteten Aluminium-Streifen (Merck, F60), wobei als Laufmittel eine Mischung aus Chloroform/Ethanol 92/8 verwendet wurde. Die Monoesterprodukte wandern unter diesen Bedingungen nicht; die Diesterkomplexe dagegen schon. Die freien Hormone wandern unterschiedlich weit. Die Produkte sind UV- und Iodaktiv und können so leicht detektiert werden. Sie erscheinen nach der Anfärbung mit Iod bräunlich.

Methode B : Estersynthese aus Säure und Alkohol mit
Phosphorsäure-dichlorid-phenylester und DMF

Allgemeine Synthesevorschrift :

70 mg (0,5 mmol) Phosphorsäure-dichlorid-phenylester und 55 mg (7,5 mmol) Dimethylformamid werden in einem ausgeheizten Zentrifugenschlenk zusammen gegeben. Unter Eiskühlung entsteht ein farbloser Kristallbrei, der 5 Min. gerührt wird. Anschließend werden 5 ml absolutes Methylenchlorid und 0,2 mmol des $\text{Cl}_2\text{Pt(AS)}_2$ -Komplexes (oder 0,4 mmol des Cl_2PdHis -Komplexes) zugegeben. Nach weiteren 5 Min. werden 0,8 mmol Hormon und nach 15 Min. 2 mmol NEt_3 zugegeben. Nach 30 Min. erhält man eine fast klare orange Lösung, die 3 1/2 Stunden im Eisbad gerührt wird und dann 3 Mal mit 4 ml 0,1 n HCl und 2 Mal mit 4 ml dest. Wasser ausgeschüttelt wird. Zur Phasentrennung wird zentrifugiert.

Komplex 46 fällt bei dieser Prozedur als rotbraunes Harz an, das nach Abgießen der Phasen über Nacht mit 2,5 ml Methylenchlorid gerührt wird. Beim Kratzen mit einem Glasstab wurde die Substanz pulverig und konnte abgenutscht werden.

Komplex 46 ist kaum löslich in Methylenchlorid, mäßig löslich in Ethanol und Aceton.

Komplex 47 fiel nach dem Ausschütteln mit 2 ml 0,1 n HCl als weiche orange-braune Masse an, die isoliert und kurz getrocknet wurde. Extraktion erfolgte mit 25 ml 0,02 n HCl (3h), 20 ml Methylenchlorid (3h) und 5 ml Ethanol (3h). Das erhaltene ockergelbe Pulver wurde im Ölpumpenvakuum bei 70° C getrocknet.

Komplex 50 wurde nach wäßriger Aufarbeitung 4 Mal mit 0,02 n HCl und 1 Mal mit Wasser behandelt. Da im Dünnschichtchromatogramm noch Verunreinigungen zu sehen waren, wurde er in Methylenchlorid über Nacht gerührt und nach mehrmaligem wechseln des Eluents abgenutscht.

Die Reinigung von Komplex 52 erfolgte durch viermaliges Eluieren mit Ether (Testosteron löst sich in Ether) und Rühren in 0,1 n HCl und destilliertem Wasser.

Die Reinigung von Komplex 44 gelang durch wiederholte Elution mit Methanol. Komplex 44 ist sehr gut löslich in Chloroform und praktisch unlöslich in Methanol und Wasser. Die reine Isolierung des Komplexes 48 gelang durch mehrmaliges Rühren in Wasser, Ethanol und kurze Behandlung mit Chloroform/Ethanol 92/8.

Der Komplex selbst ist mäßig löslich in Ethanol und der obigen Chloroform/Ethanol-Mischung, so daß es zu Ausbeuteverlusten kommt. Unlöslich ist Komplex 48 in Aceton und Wasser.

Auch Komplex 51 konnte durch Rühren in der Chloroform/Ethanol-Mischung rein isoliert werden. Verbindung 51 löst sich in Methanol und ist unlöslich in Wasser und Chloroform.

Komplex 53 wurde durch viermaliges Eluieren mit Wasser und anschließender wiederholter Behandlung mit Ether gereinigt.

Die analytischen Daten der Komplexe 42-53 können Tabelle 20 entnommen werden.

Tabelle 20

Analytische Daten der dargestellten Verbindungen 42 - 53

Nr.	Summenformel	Molmasse	Analyse ber. (%) C H N	Farbe	Zers.pkt. (°C)	Ausbeute (%)
<u>42</u>	$C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_5Pt$	668,5	39,53 4,52 4,19 39,30 4,57 4,30	hell- ocker	188	41
<u>43</u>	$C_{40}H_{50}Cl_2N_2O_6Pt$ x 2 H ₂ O	956,9	50,21 5,69 2,93 49,81 5,75 3,28	hell- gelb	241	71
<u>44</u>	$C_{24}H_{29}Cl_2N_3O_3Pd$	584,8	49,29 5,00 7,19 49,19 5,21 6,77	hell- ocker	156	
<u>45</u>	$C_{25}H_{34}Cl_2N_2O_8Pt$	756,6	39,69 4,53 3,70 39,88 4,86 3,81	hell- ocker	236	61
<u>46</u>	$C_{46}H_{58}Cl_2N_2O_{12}Pt$ x 4 H ₂ O	1169,0	47,26 5,69 2,40 47,28 5,70 2,78	hell- ocker	195	44
<u>47</u>	$C_{25}H_{34}Cl_2N_2O_8Pt$	756,6	39,69 4,53 3,70 39,13 4,89 4,17	hell- orange	210	36
<u>48</u>	$C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_6Pd$ x 2 H ₂ O	708,9	45,75 5,26 5,93 45,61 4,89 6,28	ocker- gelb	254	34,5

Nr.	Summenformel	Molmasse	Analyse ber. (%) C H N	Farbe	Zers.pkt. (°C)	Ausbeute (%)
<u>49</u>	$C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_8Pt$	758,6	39,58 4,78 3,69 41,47 5,02 3,50	haut- farben	236	36
<u>50</u>	$C_{46}H_{62}Cl_2N_2O_{12}Pt$ x 3 H ₂ O	1155,0	47,82 5,93 2,43 47,28 5,78 2,51	hell- gelb	197	60
<u>51</u>	$C_{27}H_{35}Cl_2N_3O_6Pd$ x 1,5 H ₂ O	701,9	46,20 5,45 5,99 45,93 5,28 6,27	ocker- gelb	229	
<u>52</u>	$C_{23}H_{35}Cl_2N_2O_5Pt$ x 2 H ₂ O	721,6	38,28 5,45 3,88 38,50 5,72 3,95	haut- farben	229	45,3
<u>53</u>	$C_{25}H_{35}Cl_2N_3O_3Pd$ x 1 H ₂ O	620,9	48,36 6,00 6,77 47,78 5,58 7,19	ocker- gelb	238	84,5

3.10 Darstellung der Platin(II) und Palladium(II)- Aminosäure-Komplexe mit 1,2-Diaminocyclohexan

Allgemeine Synthesevorschrift :

1 mmol des $\text{Cl}_2\text{Pt(AS)}_2$ -Komplexes (oder 2 mmol des Cl_2PdHis -Komplexes) wird in ca. 10 ml absolutem DMF gelöst und auf -10°C gekühlt. 2 mmol (0,23 g) N-Hydroxysuccinimid und, nach kurzer Zeit, 2,2 mmol (0,41 g) N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid werden portionsweise zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei -10°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene gelbe Lösung des aktivierten Esters wird filtriert und zu einer, auf 0°C gekühlten Mischung von 1,2-Diaminocyclohexan und 2 mmol NEt_3 in 10 ml absolutem DMF getropft. Im Fall der Verbindungen 54 und 55 wurde 1 mmol (114 mg) DACH eingesetzt, bei Verbindung 56 und 57 wurde 0,5 mmol (57 mg) DACH zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand fünf Mal mit destilliertem Wasser behandelt. Komplex 55, der in Wasser löslich ist, kann durch Umfällen mit Ethanol gereinigt werden.

Das Trocknen der Verbindungen 54-57 erfolgte im Vakuum bei 40°C .

Die analytischen Daten können Tabelle 21 entnommen werden.

Tabelle 21

Analytische Daten der dargestellten Verbindungen 54 - 57

Nr.	Summenformel	Molmasse	Analyse ber./gef. (%)			Farbe	Zers.pkt. (°C)	Ausbeute (%)
			C	H	N	S		
<u>54</u>	$C_{10}H_{20}Cl_2N_4O_2Pt$ $\times 1 H_2O$	512,3	23,44 23,71	4,33 4,09	10,94 10,81		hell- gelb	60
<u>55*</u>	$C_{36}H_{64}Cl_4N_{16}O_{12}Pt_2$ $\times 5 H_2O$	1535,1	28,17 28,51	4,86 4,95	14,60 14,10		beige	-
<u>56</u>	$C_{16}H_{32}Cl_4N_4O_2S_2Pt_2$	908,6	21,15 20,90	3,55 4,01	6,17 6,02	7,06 7,29	beige	18,8
<u>57</u>	$C_{18}H_{28}Cl_4N_8O_2Pd_2$	743,1	29,09 29,47	3,80 4,21	15,08 15,15		hell- gelb	25,8

*)hygroskopisch

3.11 Darstellung der Platin(II)- und Palladium(II)- Aminozucker-Komplexe

Allgemeine Synthesevorschrift:

Der aktivierte Ester der Platin(II)- (0,3 mmol) und Palladium(II)-Aminosäure-Komplexe (0,6 mmol) wird wie unter 3.10 beschrieben dargestellt. Am nächsten Tag werden in einem ausgeheizten Schlenkkolben 0,6 mmol (129,2 mg) Aminoglucosehydrochlorid in 3 ml absolutem DMF und 1,5 mmol (210 μ l) NEt_3 vorgelegt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und der aktivierte Ester zugetropft. Nach Reaktion über Nacht wird das Lösungsmittel abgezogen und der erhaltene Rückstand gereinigt.

Komplex 58 ist sehr gut in Wasser löslich und praktisch unlöslich in Ethanol. Die Reinigung gelingt durch wiederholtes Lösen in sehr wenig Wasser und Fällen mit Ethanol. Auf die gleiche Weise konnte Komplex 59 und 60 erhalten werden.

Komplex 61 ist in Wasser unlöslich, und konnte durch dreimaliges Waschen mit Wasser sehr leicht gereinigt werden.

Die reine Isolierung von Komplex 62 gelang durch Elution mit Methanol.

Alle Verbindungen wurden im Vakuum bei ca. 40°C getrocknet.

Die analytischen Daten können Tabelle 22 entnommen werden.

Tabelle 22

Analytische Daten der dargestellten Verbindungen 58 - 62

Nr.	Summenformel	Molmasse	Analyse ber. (%) C H N	Farbe	Zers.pkt. (°C)	Ausbeute (%)
<u>58</u>	$C_{16}H_{32}Cl_2N_4O_{12}Pt$	738,5	26,02 4,37 7,59 25,56 4,55 7,83	hell- gelb	171	48
<u>59</u>	$C_{16}H_{32}Cl_2N_4O_{12}Pt$ x 2 H ₂ O	774,5	24,81 4,69 7,23 24,69 4,55 7,31	hell- gelb	184	57,3
<u>60</u>	$C_{20}H_{38}Cl_2N_6O_{14}Pt$	852,5	28,18 4,49 9,86 28,83 4,75 9,53	hell- gelb	171	66,3
<u>61</u>	$C_{12}H_{20}Cl_2N_4O_6Pd$	493,6	29,20 4,08 11,35 28,92 4,19 11,91	hell- gelb	215	52,3
<u>62</u>	$C_{14}H_{28}Cl_2N_4O_{10}Pt$ x 2,5 H ₂ O	723,4	23,23 4,59 7,74 22,93 4,43 7,99	creme	169	46,6

3.12. Bildung wasserlöslicher Histidin-Platin-Komplexe aus metallischem Platin und Histidin

Genau eingewogene Mengen des pulverisierten Platin-Schwamms der Firma Degussa (ca. 30 - 50 mg) wurden zu 2 ml einer 0,2 molaren, wäßrigen Lösung der α -Aminosäure bzw. des Peptids gegeben. Der pH- Wert der Lösungen wurde mit verdünntem wäßrigen NaOH eingestellt, die Atmosphäre über den Lösungen mit Sauerstoff angereichert, das Gefäß verschlossen und die Suspension drei Wochen gerührt. Nach dieser Zeit wurde das feinverteilte Platin durch Filtrieren und Zentrifugieren von der Lösung abgetrennt. Die Menge an gelöstem Platin wurde durch Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt, wobei ein Zeeman 3030 B und ein 1100 B - AAS - Gerät der Firma Perkin-Elmer verwendet wurden.

Die einzelnen Meßergebnisse sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 23

Gemessene Platin- Konzentrationen in $\mu\text{g/ml}$ Lösung

Aminosäure	pH	1. Messung	2. Messung	3. Messung	4. Messung	5. Messung	6. Messung	Farbe d. Lsg
Blindwert	7 10	3,18 9,19	3,18 0,81	8,33 5,41	6,11 3,28	6,49 3,84	0,57 0,57	
Glycin	7 10	7,85 10,60						
Glygly	7 10		2,3 2,58	7,22 7,38				
Glyglygly	7 10		3,35 3,99	7,58 5,38				
Alanin	7 10	2,47 6,07						
Phenyl- alanin	7 10	4,79 5,38						
Cystein	7 10		1,48 3,17	3,68 4,31				
Methionin	7 10						1,33 2,40	

Aminosäure	pH	1. Messung	2. Messung	3. Messung	4. Messung	5. Messung	6. Messung	Farbe d. Lsg.
Penicill- amin	7		3,37	7,17				
	10		5,42	8,27				
Histidin	7	71,15	25,62	50,00	8,67	11,48	17,5 /26,2	gelb
	10	54,47	15,00	41,05	16,77	22,67	37,58/18,6	gelb
Histidyl- glycin	7				10,21	12,29		hell-
	10				5,24	7,37		gelb
Histidyl- alanin	7				6,27	7,66		hell-
	10				6,25	8,28		gelb

4. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Janina Altman für die wertvolle Zusammenarbeit im Labor.

Meinen Kollegen im Arbeitskreis und Frau Hroß danke ich sehr für die freundschaftliche Unterstützung. Für ihre Mitarbeit im Rahmen eines Fortgeschrittenenpraktikums bedanke ich mich bei Frl. C. Unger, Herrn G. Zslokarnik, Herrn R. Krämer, Herrn U. Thoenes und Herrn T. Müller.

Für die Durchführung der Elementaranalysen möchte ich mich recht herzlich bei Frau Moser, Frau Schmidl und Herrn Schönauer bedanken. Frau Hanatschek, Frau Kieseewetter, Frl. Eichin und Frl. Motz danke ich für die Anfertigung von IR- und NMR-Spektren und die Bestimmung von Molekulargewichten.

Herrn Prof. H. Schönenberger, Regensburg und der Knoll A.G., Ludwigshafen danke ich für die Durchführung der pharmakologischen Tests.

Der Firma Perkin-Elmer danke ich für die Bereitstellung des Zeeman 3030B AAS-Gerätes.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden Darstellung, Eigenschaften und spektroskopische Daten neuer Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexe beschrieben.

Im ersten Teil wird die Peptidsynthese an Palladium(II)-koordinierten Aminosäuren beschrieben. Palladium(II) erwies sich als wirkungsvolle Aminoschutzgruppe, wenn die Reaktion unter pH-neutralen Bedingungen durchgeführt wird. Im Gegensatz zu Platin ist es nicht möglich die zweite Aminosäure aus ihrem Esterhydrochlorid in situ freizusetzen.

Im zweiten Teil wird die Darstellung neuer Platin(II)- und Palladium(II)-Komplexe mit Hormonen als Liganden beschrieben. In Estron und Estradiol wurden durch geeignete Methoden Aminogruppen eingeführt. Diese aminoderivatisierten Hormone wurden durch Amidbildung an Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Komplexe gebunden. Estron, Prednison, Prednisolon und Testosteron wurden über Hydroxygruppen mit Platin(II)- und Palladium(II)-Aminosäure-Komplexen verestert.

Die dargestellten Hormon-Komplexe könnten gute Antitumormittel sein. Hormone werden in der gegengeschlechtlichen Tumorthherapie eingesetzt.

Platin- und Palladium-Komplexe mit Hormonen könnten als polyfunktionelle Arzneimittel eine selektive cytotoxische Wirkung entfalten mit geringer systemischer Toxizität.

Platin-Komplexe mit 1,2-Diaminocyclohexan als Ligand, sind als Antitumormittel der "Zweiten Generation" bekannt. Ausgehend von dem sehr gut wasserlöslichen cis-Dichlorobis(glycylglycylglycin)platin(II)-Komplex gelang es, einen wasserlöslichen, binuklearen Komplex mit 1,2-Diaminocyclohexan zu synthetisieren.

Die, im folgenden Abschnitt beschriebenen Aminosucker-Komplexe mit Platin(II) und Palladium(II) sind wegen ihrer guten Wasserlöslichkeit von Interesse. Auch ist bekannt, daß die Gabe von Zuckern zu Cytostatika deren Toxizität verringert.

Versuche mit elementarem Platin in wäßrigen Aminosäurelösungen in Gegenwart von Sauerstoff zeigten, daß mit Histidin eine gelbe Lösung entsteht, die 20-70 μg Platin pro ml enthält. Mit den Dipeptiden Histidylglycin und Histidylalanin wurden etwas geringere Platin-Konzentrationen nachgewiesen. Mit anderen Aminosäuren läßt sich innerhalb der Fehlergrenze kein Platin in Lösung nachweisen. Bestimmt wurde die gelöste Menge Platin durch Atomabsorptionsspektroskopie.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Metal Ions in Biological Systems, Ed. H. Sigel, Marcel Dekker, New York (1982)
- [2] S.J. Berners-Price and P.J. Sadler, *Front. Bioinorg. Chem.* 1985, 376
- [3] M. Peyrone, *Liebigs Ann.* 51, 1-29 (1844)
- [4] B. Rosenberg, L. VanCamp, T. Frigas, *Nature* 205, 698/9 (1965)
- [5] B. Rosenberg, E. Renshaw, L. VanCamp, J. Hartwick, J. Drobnik, *J. Bacteriol.* 93, 716-21 (1967)
- [6] B. Rosenberg, L. VanCamp, E.B. Grisley, A.Y. Thomson, *J. Biol. Chem.* 242, 1347-52 (1967)
- [7] E. Renshaw, A.J. Thomson, *J. Bacteriol.* 94, 1915-8 (1967)
- [8] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* 222, 385-6 (1969)
- [9] B. Rosenberg, L. VanCamp, *Cancer Res.* 30, 1799-802 (1970)
- [10] Cisplatin - Current Status and Developments, Ed. A. W. Prestayko, S. T. Crooke and S.K. Carter, Academic Press, New York 1980
- [11] S.K. Carter, in M.P. Hacker, E.B. Douple and I.H. Krakoff (eds.), "Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy", Martinus Nijhoff, Boston, 1984, pp.359-376

- [12] P.J. Loehrer, L.H. Einhorn, *Ann. Intern. Med.*, 100, 704 (1984)
- [13] "Gmelin Handbook", Pt Suppl. Vol. A1., 318-338 (1986)
- [14] B. Rosenberg, *Cancer Chemother. Rep. Part 1* 59, 589 (1975)
- [15] J.J. Roberts, M.F. Pera, Jr., *Platinum, Gold, and other Metal Chemotherapeutic Agents* (ACS Symp. Ser. 209 (1983)
- [16] A.L. Pinto, S.J. Lippard, *Biochim. Biophys. Acta* 780 (1985) 167-180
- [17] J. Reedijk, P.H.M. Lohman, *Pharm. Weekbl. (Sci.)* 7 (1985) 173
- [18] H.C. Harder, B. Rosenberg, *Intern. J. Cancer* 6, 207-216 (1970)
- [19] J.H. Howle, G.R. Gale, *Biochem. Pharmacol.* 19, 2757-62 (1970)
- [20] J.J. Roberts, M.F. Pera, *ACS Symp. Ser. No. 209*, 3-25 (1983)
- [21] J.P. Macquet, J.L. Butour, N.P. Johnson, *ACS Symp. Ser. No. 209*, 75-100 (1983)
- [22] H. Schöllhorn, G. Raudaschel-Sieber, G. Müller, U. Thewalt und B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 5932-5937 (1985)
- [23] B. Lippert, G. Raudaschl, C.J.L. Lock, P. Pilon, *Inorg. Chim. Acta*, 93, 43 (1984)
- [24] R.W. Gellert, R.J. Bau, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 7379 (1975)

- [25] R.W. Gellert, R.J. Bau, *Biochimie*, 60, 1040 (1978)
- [26] R.E. Cramer, P.L. Dahlstrom, M.J.T. Seu, T. Norton, M. Kashiwagi, *Inorg. Chem.*, 19, 148 (1980)
- [27] L. G. Marzilli, P. Chalilpoyil, C.C. Chiang, T.J. Kistenmacher, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2480 (1980)
- [28] K.W. Kohn in A.C. Sartorelli, J.S. Lazo, J.R. Bertino (Hersg.): *Molekular Action and Targets for Cancer Chemotherapeutic Agents*, Academic Press, New York 1981, S.3
- [29] A. Eastman, *Biochemistry* 24, 5027 (1985)
- [30] A.M.J. Fichtinger-Shepman, P.H.M. Lohman, J. Reedijk, *Nucl Acids Res.* 10, 5345 (1982)
- [31] J.P. Caradonna, S.J. Lippard in [11] S.14
- [32] J.J. Roberts, J.M. Pascoe, *Nature* 235, 282-4 (1972)
- [33] H.C. Harder, R.G. Smith, *J. Clin. Hematol. Oncol.* 7, 401- 10 (1977)
- [34] J.J. Roberts, *Recent Results Cancer Res.* 48, 79-97 (1974)
- [35] J.K. Barton, S.J. Lippard, *Metal Ions Biol.* 1, 31-113 (1980)
- [36] S.E. Sherman, S.J. Lippard, *J. Chem. Rev.* 87, 1153-1181 (1987)
- [37] J. Reedijk, *Pure and Appl. Chem.* Vol 59, 2, 181 (1987)
- [38] S.J. Lippard, *Pure and Appl. Chem.* Vol 59, 6, 731 (1987)

- [39] J.P. Caradonna, S.J. Lippard, *Inorg.Chem.*, 27, 1454-1466 (1988)
- [40] A.L. Pinto, L.J. Naser, J.M. Essigmann, S.J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 7405-7407 (1986)
- [41] J.L. van der Veer, H. van den Elst, J.H.J. den Hartog, A.M.J. Fichtinger-Shepman and J. Reedijk, *Inorg. Chem.*, 25, 4657-4663 (1986)
- [42] A.T.M. Marcelis, J.H.J. den Hartog, G.A. van der Marel, G. Wille, J. Reedijk, *J. Eur. J. Biochem.*, 135, 343 (1983)
- [43] A.T.M. Marcelis, J.H.J. den Hartog, G.A. van der Marel, G. Wille, J. Reedijk, *Eur. J. Biochem.*, 134, 485 (1983)
- [44] J.L. van der Veer, G.J. Ligvoet, H. van den Elst, J. Reedijk, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 3860 (1986)
- [45] J.H. den Hartog, L. Altona, H. van den Elst, G.A. van der Marel, J. Reedijk, *J. Inorg. Chem.*, 24, 983 (1985)
- [46] A.T.M. Marcelis, J.H.J. Hartog, J. Reedijk, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 2664 (1982)
- [47] J. Reedijk, *Naturwissenschaften*, 74, 71-77 (1987)
- [48] W.A. Beck in A. Müller, E. Diemann (Hrsg.): *Transition Metal Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim 1981, S.3 zit. Lit.
- [49] R. Zeisler, F. Lux, H. Seidenberger, H. Schönenberger und W. Beck, "Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences 1978" *Int. Atomic Energy Agency Wien 1979, IAEA- SM 227, 27, 467*

- [50] A. Pasini, F. Zunino, *Angew. Chem.* 99, S. 632- 641 (1987)
- [51] J.F.W. McOmie, *Chemistry and Industry*, 603 (1979)
- [52] H.D. Jabuke und H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide und Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim (1982)
- [53] B. Purucker, W. Beck, *Z. Naturforsch.* 27b, 1140 (1972)
- [54] B. Purucker, E. Strissel, W. Beck, *Chem. Ber.* 106, 1781 (1973)
- [55] H. Bissinger, T. Castrillo de Castro, L. Olgemöller, B. Purucker, W. Beck, *Chem. Ber.* 118, 3135 (1985)
- [56] W. Beck, B. Purucker, M. Girnth, H. Schönenberger, H. Seidenberger und G. Ruckdeschel, *Z. Naturforsch.* 31 B, 832 (1976)
- [57] M. Castillo Martos, E. Ramirez Carrasco, F. Gonzales Vilchez, *An. Quim.* 75, 468 (1979)
- [58] M. Castillo, A. Romero, E. Ramirez, *Transition Met. Chem.* 8, 262 (1983)
- [59] H.G. Khorana, *Chem. and Ind.* 1087 (1955)
- [60] J.C. Sheehan, J. Preston und P.A. Cruickshank, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 2492 (1965)
- [61] M.E. Addy, G. Steiman und M.F. Mallette, *Biochim. Biophys. Acta* 295, 385 (1973)
- [62] G. Hillmann, *Z. Naturforsch.* 1, 682-683 (1946)
- [63] U. Taubald, U. Nagel, W. Beck, *Chem. Ber.* 117, 1003-1012 (1984)

- [64] E.W. Wilson, R.B. Martin, *Inorg. Chem.* 9, 528 (1970)
- [65] L.E. Nance, A.F. Schreiner, H.G. Frye, *Bioinorg. Chem.* 3, 135 (1974)
- [66] S.-H. Kim, R.B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 1707 (1984)
- [67] R.W. Hay, M.P. Pujari, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1083 (1984)
- [68] J.C. Cooper, L.F. Wong, D.W. Margerum, *Inorg. Chem.* 17 (2), 261 (1978)
- [69] A.A. Grinberg und B.V. Ptitsyn, *J. prakt. Chem.* 2, 134-136 (1933)
- [70] B. Purucker, Dissertation, München (1973)
- [71] G.W. Schaeffer, M.C. Waller, L.F. Hohnstedt, *Anal. Chem.* 33, 1719 (1961)
- [72] S.S. Isied, J. Lyon, A. Vassilian, *Int. J. Peptide Protein Res.* 19, 354 (1982)
- [73] M.J. O'Connor, J.F. Smith, S.B. Teo, *Aust. J. Chem.* 29, 375 (1976)
- [74] S.B. Teo, S.G. Teoh, *Inorg. Chim. Acta* 68, 107 (1983)
- [75] S.B. Teo, S.G. Teoh, *Inorg. Chim. Acta* 107, 35 (1985)
- [76] U. Taubald, Dissertation, München (1986)
- [77] M.F. Mogilevkina, V.I. Bessonov and I.M. Cheremisina, *Russian J. of Inorg. Chem.* 18 (10), 1396-1398 (1973)
- [78] Y. Nakao, K. Sakurai and A. Nakahara, *Bull. Soc. Japan*, 39, 1608 (1966)

- [79] M.L. Blair and E.M. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 1140 (1971)
- [80] M.K. Kim and A.E. Martell, *Biochemistry*, 3, 1169 (1964)
- [81] A. Sugihara, T. Ashida, Y. Sasada, M. Kakudo, *Acta Crystallogr.*, 24, 203 (1968)
- [82] G.E. Kirvan and D.W. Margerum, *Inorg. Chem.* 24, 3017-3021 (1985)
- [83] M.F. Mogilevkina, I.B. Usmanov, I.K. Korobeinicheva and V.A. Logvinenko, *Russian J. of Inorg. Chem.*, 30 (3), 385-388 (1985)
- [84] P.Z. Medizin Nr 15, 36-37 (1988)
- [85] M.R. Schneider et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 111, 110 (1986)
- [86] M.R. Schneider et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 23, 1005 (1987)
- [87] S. Mylonas, A. Valavanidis, V. Voukouvalidis, M. Polyssiou, *Inorg. Chim. Acta* 55, 125 (1981)
- [88] G.R. Newkome, F.R. Fronczek, V.K. Gupta, W.E. Puckett, D.C. Pantaleo, H.E. Kiefer, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 1782 (1982)
- [89] S. Mylonas, A. Valavanidis, V. Voukouvalidis, *Inorg. Chim. Acta* 66, 25 (1982)
- [90] A. Adeymo, A. Turner, A. Shamin, *Inorg. Chim. Acta* 67, 67 (1982)

- [91] R.J. Banner, A.J. Charlson, R.P. Gale, N.T. McArdle, K.E. Trainor, E.C. Watton, *Cancer Treatment Reports* 61 (3), 469 (1977)
- [92] M.J. Cleare, *Recent Results Cancer Res.* 48, 12 (1974)
- [93] M.J. Cleare, J.D. Hoeschele, *Bioinorg. Chem.* 2, 188 (1972)
- [94] A.J. Charlson, N.T. McArdle, E.C. Watton, *Inorg. Chim. Acta* 56, L35 (1981)
- [95] R.D. Graham, D.R. Williams, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 41,1245-1249 (1979)
- [96] D.S. Gill, *Dev. Oncol.* 17, 267-78 (1984)
- [97] B. Rosenberg, G.S. Devinder U.S. US 4,584,316 22 Apr. 1986, US Appl. 478,843
- [98] O. Gandolfi, M. Cais, G. Dolceti, M. Ghedini and A. Modiano, *Inorg. Chim. Acta* 56, 127 (1981)
- [99] O. Gandolfi, J. Blum and F. Mandelbaum-Shavit, *Inorg. Chim. Acta* 80, 103 (1983)
- [100] O. Gandolfi, J. Blum, F. Mandelbaum-Shavit, *Inorg. Chim. Acta* 91, 257 (1984)
- [101] J.M. Fernandez, M.F. Rubio-Arroyo, C. Rubio-Poo and A. de la Pena, *Monatsh. Chem.* 114, 535 (1983)
- [102] Minas P. Georgiadis, Serkos A. Haroutounian, *Inorg. Chim. Acta*, 138, 249-52 (1987)
- [103] C. Chesne, G. Leclerco, P. Pointeau, H. Patin, *Eur. J. Med. Chem.- Chim. Ther.* 21 No 4, 321-327 (1986)

- [104] B.E. Bowler, L.S. Hollis and S.J. Lippard, J. Am. Chem. Soc. 106, 6102 (1984)
- [105] E. von Angerer, G. Egginger, G. Kranzfelder, H. Bernhauer, H. Schoenenberger, J. Med. Chem. 25, 832 (1982)
- [106] B. Wappes, M. Jennerwein, E. von Angerer, H. Schoenenberger, J. Engel, M. Berger, K.-H. Wrobel, J. Med- Chem. 27, 1280 (1984)
- [107] H. Schoenenberger, B. Wappes, M. Jennerwein, M. Berger, Cancer Treat. Rep. 11, 125 (1984)
- [108] E. von Angerer, N. Knobel, H. Schönenberger, J. Engel in "Platinum and other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy", Ed. M. Nicolini Padua (1987) S. 761
- [109] M.R. Schneider, H. Schönenberger, R.T. Michel und H.T. Fortmeyer, J. Med. Chem., 25, 141 (1982)
- [110] H.B. Arzano, D.H.R. Barton, S.G. Davies, C. Lusinchi, B. Meunier and C. Pascar, Nouv. J. Chem. 4, 369 (1980)
- [111] G. Jaouen and A. Vessieres, Pure and Appl. Chem. 57, 1865 (1985)
- [112] H.P. Lam, A. Begleiter, G.J. Goldberg and C.M. Wong, J. Med. Chem. 22, 200 (1979)
- [113] O.H. Wheeler and C. Reyes-Zamora. Can. J. Chem.- 47, 160 (1969)
- [114] G. Thiel and W. Beck, Z. Naturforsch. 38 B, 108 (1983)

- [115] W. Beck, H. Bissinger, M. Girnth-Weller, B. Purucker, G. Thiel, H. Zippel, H. Seidenberger, B. Wappes and H. Schoenenberger, Chem. Ber. 115, 2256 (1982)
- [116] L. Olgemöller and W. Beck, Chem. Ber. 117, 1241 (1984)
- [117] N. Steiner, E.-M. Ehrenstorfer, J. Chen and W. Beck, Chem. Ber. 121, 275-279 (1988)
- [118] W.B. Pratt, R.W. Ruddon, Anticancer Drugs, New York, Oxford University Press 1979
- [119] G. Erhart, H. Ruschig, "Arzneimittel", Band 5, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 373-374 (1972)
- [120] Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Band E5, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 695-696 (1985)
- [121] S.E. Livingstone in "Comprehensive Inorganic Chemistry", Vol. 3, Pergamon Press Oxford, 1352 (1973)
- [122] Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Band E5, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 668 (1985)
- [123] T. Gracia, A. Arrieta und C. Palomo, Synth. Commun. 12, 681 (1982)
- [124] M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie", Georg Thieme Verlag Stuttgart (1984)
- [125] W. Neudert und H. Röpke, "Steroid-Spektrenatlas", Springer Verlag Berlin (1965)

- [126] S.D. Williams and L.H. Einhorn, in A.W. Prestayko, S.T. Crooke and S.K. Carter (eds.), "Cis platin: Current Status and New Developments", Academic Press, New York, 1980, p323
- [127] D.D. Von Hoff, R. Schilsky and C.M. Reichart, Cancer Treat. Rep., 63, 1439 (1979)
- [128] I.H. Krakhoff, Cancer Treat. Rep., 63, 1523 (1979)
- [129] A. Kedar, M.E. Cohen and A.I. Freeman, Cancer Treat. Rep., 62, 819 (1978)
- [130] J.H. Burchenal, K. Kalahar, T. O'Toole and J. Chisholm, Cancer Res., 37, 2455 (1977)
- [131] A. Eastman and E. Bresnick, Biochem. Pharmacol., 30, 2721 (1981)
- [132] B. Rosenberg, Cancer Chemother. Rep., 59 (Pt1), 589 (1975)
- [133] T.A. Connors, M. Jones, W.C.J. Ross, P.D. Braddock, A.R. Khokhar and M.L. Tobe, Chem. Biol. Interact., 5, 415 (1972)
- [134] A.R. Khokhar, I.H. Krakoff, M.P. Hacker and J.J. McCormack, Inorg. Chim. Acta, 108, 63-66 (1985)
- [135] A.R. Khokhar, M.P. Hacker, J.J. McCormack, D.B. Brown and I.H. Krakoff, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 25, 369 (1984)
- [136] Y. Kidani, K. Inagaki, M. Iigo, A. Hashi and K. Kureitani, J. Med. Chem. 21, 1315 (1978)
- [137] M. Noji, K. Suzuki, T. Tashiro, M. Suzuki, K. Harada, K. Masuda, Y. Kidani, Chem. Pharm. Bull., 35(1), 221-228 (1987)

- [138] Y. Kidani, M.Noji, and T. Tashiro, *Gann*, 71, 637 (1980)
- [139] M. Noji, K. Achiwa, A. Kondo and Y. Kidani, *Chem. Lett.*, 1757 (1982)
- [140] Y. Kidani, K. Achiwa, H. Ono, K. Tomatsu, K. Zaikokuji, M. Noji and T. Tashiro, *J. Clin. Oncol. Hematol.*, 15, 35 (1985)
- [141] M.P. Hacker, D.B. Brown, A.R. Khokhar and J.J. McComack, *Proc. Am Assoc. Cancer Res.*, 23, 166 (1982)
- [142] G.R. Gale, A.B. Smith, P. Schwartz, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 9, 217 (1979)
- [143] R.J.H. Clark, V.B. Croud and A.R. Khokhar, *Inorg. Chem.*, 26, 3284-3290 (1987)
- [144] A. Pasini und C. Caldirola, *Inorg. Chim. Acta*, 151, 19-20 (1988)
- [145] Y. Kidani, K. Inagaki, M. Noji, S. Tsukagoshi, R.J. Speer, L.M. Hall, D.P. Stewart, H.J. ridgway, J.F. Hill, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 8, 44 (1978)
- [146] Y. Kidani, K. Inagaki, S. Tsuagoshi, *Gann*, 67, 923 (1976)
- [147] Y. Kidani, K. Inagaki, R. Saito, S. Tsukagoshi, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 7, 197 (1977)
- [148] Y. Kidani, K. Inagaki, *Inorg. Chem.*, 25, 1-3 (1986)
- [149] M. Noji, K. Okamoto, Y.Kidani und J. Tashiro, *J. Med. Chem.*, 24, 508 (1981)

- [150] T.W. Hambley, *Inorg. Chim. Acta*, 137,15-17 (1987)
- [151] G. Thiel, W. Beck, *Z. Naturforschung* 38b, 1081 (1983)
- [152] M.J. Adam, L.D. Hall, *Can. J. Chem.*, 60, 2229 (1982)
- [153] S.J. Angyal u. J.A. Mills, *Austr. J. Chem.*, 32, 1993 (1979)
- [154] J.A. Rendleman, Jr., *Adv. Carbohydr. Chem.*, 21, 209 (1966)
- [155] Y. Nagel, W. Beck, *Z. Naturforsch.*, 40B, 1181 (1985) und 41B, 1447 (1986)
- [156] Y. Kidani et al., *U.S. Patent* 4,200,583, Apr.29,1980
- [157] Y. Kidani et al., *U.S. Patent* 4,256,652, Mar.17,1981
- [158] D. Arndt, W. Hürsemann, B. Schiresch, *Pharmazie* 33, 248 (1978)
- [159] M. Maeda, T. Kinoshita, A. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* 3407 (1968)
- [160] W. Voelter, H.Bauer und G. Kuhfittig, *Chem. Ber.*, 107, 3602 (1974)
- [161] S.M. Paraskewas und A.A. Danopulus, *Inorg. Chim. Acta* 64, L151-L153 (1982)
- [162] M. Miyazaki, S. Nishimura, A. Yoshida und N. Okubo, *Chem. Pharm. Bull.* 27 (2), 532 (1979)
- [163] J.A. Zhdanov, O.A. Osipov, V.P. Grigoriev, Y.E. Alexeeva, N.M. Gontmacher, P.A. Perov, V.G. Zaliotov, V.N. Fonima, T.A. Useman, O.N. Nechaeva und V.N. Mirny, *Carbohydr. Res.* 38, C1-C3 (1974)

- [164] S. Takizawa, H. Sujita, S. Yano, S. Yoshikawa, Chem. Pharm. Bull. 14, 114 (1966)
- [165] Z. Tamura, M. Miyazyki, Chem Pharm. Bull. 13, 345 (1965)
- [166] C.R. Sahu, A.K. Mitra, J. Ind. Chem. Soc. 48, 795 (1971)
- [167] W. Beck, G. Thiel, DBP 3 108 842 (1982)
- [168] K.P. Beaumont, C.A. McAuliffe, Inorg. Chim. Acta 8, 105 (1974)
- [169] F.K.V. Leh, W. Wolf, J. Pharm. Sciences 65, 315 (1976)
- [170] P. Schwartz, S.J. Meischen, G.R. Gale, L.M. Athkin, A.B. Smith, E.M. Walker, Canc. Treat. Rep. 61, 1519 (1977)
- [171] D. Henschler: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Platin und seine Verbindungen, Verlag VCH, Weinheim, (1980)
- [172] W. Moore, M. Malanchuk, W. Crocker, D. Hysell, A. Cohen und J. Stara, Environm. Hlth. Perspect. 12, 35 (1975)
- [173] D.H. Brown, W.E. Smith, P. Fox und R.D. Sturrock, Inorg. Chim. Acta 67, 27 (1982)
- [174] D.H. Brown, G. McKinlay und W.E. Smith, J. Chem. Soc. Dalton Trans. (1978), 199
- [175] L.M. Volshtein und I.G. Luk' yanova, Russ. J. Inorg. Chem. 11, 708 (1966)

- [176] L.M. Volshtein und L.D. Dikanskaya, Russ. J. Inorg. Chem. 13, 1304 (1968)
- [177] L.M. Volshtein und L.D. Dikanskaya, Russ. J. Inorg. Chem. 19, 81 (1974)
- [178] V. Balice und T. Theophanides, J. Inorg. Nucl. Chem. 32, 1237 (1970)
- [179] L.M. Volshtein, I.O. Volodina, Russ. J. Inorg. Chem. 5, 949 (1960)
- [180] P.C. Hydes, D.M. Watkins, Ger. offen. 29 16144 S.11 Chem. Abs. 92, 99598h (1980)
- [181] W. Beck, H. Bissinger, E. Ambach, J.J. Kharitonov, Z. Naturforsch. 37B, 1034 (1982)
- [182] L.M. Volshtein, M.F. Mogilevkina, Russ. J. Inorg. Chem. 8, 304 (1963)
- [183] C.A. McAuliff, J. Chem. Soc. A, 641-2 (1967)
- [184] M.C. Cook, G.J. Gregory, J. Bradshaw, Ger. offen. 2,265,234 S. 62, Chem. Abs. 86, 139834v (1977)
- [185] T. Arunachalam, E. Caspi, J. Org. Chem. 46, 3415 (1981)
- [186] H. Hosoda, K. Yamashita, H. Sagae, T. Nambaro, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 23, 2118 (1975)

Lebenslauf

Name	Ehrenstorfer-Schäfers
Vorname	Eva-Maria
Anschrift	Imhofstraße 74 8900 Augsburg
geboren am	26.5.1960
in	Gräfelfing
Eltern	Dipl. Chemiker Dr. Sigmund Ehrenstorfer und Ehefrau Rita Ehrenstorfer, geb. Werling
Familienstand	verheiratet
Schulen	1966-70 Volksschule Augsburg 1970-79 Maria-Theresia Gymn. Augsburg Abitur im Mai 1979
Studium	
1979	Beginn des Studiums der Chemie an der Ludwig-Maximilian- Universität München
Mai 1982	Diplom-Chemiker Vorprüfung
November 1984	Diplom-Chemiker Hauptprüfung
bis September 1985	Diplomarbeit am Institut für anorganische Chemie bei Prof. Dr. W. Beck
ab September 1985	Promotion am Institut für anorg. Chemie bei Prof. Dr. W. Beck teilzeitbeschäftigte wissen. Hilfskraft
ab Januar 1987	Inhaber einer BAT 2a/2-Stelle der Deutschen Forschungsgemeinschaft und teizeitbeschäftigte wissen. Hilfskraft

